

ELIZABETH MARIA MERCER MOURÃO

**TESTES DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL NA AVALIAÇÃO DE HIPER-
REATIVIDADE OCULAR ESPECÍFICA E INESPECÍFICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

CURITIBA

2010



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
= MESTRADO e DOUTORADO =

PARECER

Aos vinte e oito dias do mês de junho do ano de dois mil e dez, a banca examinadora constituída pelos Professores Doutores: **Dirceu Solé**, **Dr^a. Ana Tereza Ramos Moreira** e **Dr. Nelson Augusto Rosário Filho**, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **Elizabeth Maria Mercer Mourão**, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde – Mestrado, da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “**TESTES DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL NA AVALIAÇÃO DE HIPERREATIVIDADE OCULAR ESPECIFICA E INESPECIFICA**”. A Banca examinadora considerou que **Elizabeth Maria Mercer Mourão**, apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Curitiba, 28 de junho de 2.010.



Prof. Dr. Dirceu Solé



Prof^a. Dr^a. Ana Tereza Ramos Moreira



Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

Dedico este trabalho aos meus pais, Elizabeth e Almir (*in memoriam*), aos meus irmãos, Eduardo e Paulo, a minha cunhada Rita, as minhas sobrinhas Ana Paula, Maria Eduarda e Maria Júlia e a amiga de todas as horas Teresinha, que são a minha amada família, sempre presente nos momentos importantes da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe e à minha família por sempre acreditarem em mim, incentivando meus empreendimentos, apoiando-me nos momentos difíceis e festejando comigo os momentos alegres da minha vida.

Ao Prof. Nelson, brilhante e dedicado mentor, que me lançou desafios o tempo todo, confiou no meu trabalho e me ajudou com dedicação e sabedoria a concluir esta etapa da minha formação acadêmica.

Ao Prof. Luciano, pelo auxílio com as análises das fotografias digitais e por estar sempre disponível para sanar dúvidas.

À Prof^a. Silvia, pela ajuda com a análise estatística da pesquisa.

Aos enfermeiros, Leila, Edson, Maria Helena e Rosana, pela motivação e auxílio durante os testes alérgicos.

À secretária do Serviço de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas, Silvana, pelo apoio e carinho com que sempre me tratou.

Ao Prof. Chong, pelo companherismo e colaboração com a editoração das fotografias digitais aqui apresentadas.

Ao laboratório de extratos alérgicos FDA-Allergenic/RJ, por doar os extratos alérgicos para o estudo.

RESUMO

Hiperreatividade ocular, manifestada por prurido, hiperemia conjuntival, quemose e lacrimejamento, pode ser específica quando desencadeada por aeroalérgenos (HRCe) ou inespecífica, quando desencadeada por fatores ambientais inespecíficos (HRCi). Este trabalho teve como objetivo investigar a presença de hiper-reatividade ocular específica pelo teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) e inespecífica pelo teste de provocação conjuntival hiperosmolar (TPCH) em indivíduos com queixas oculares. Oitenta e cinco indivíduos foram testados com alérgenos de ácaros da poeira (*Dp* e *Bt*) e pólen de gramínea (*Lp*) por teste cutâneo alérgico (TCA), dosagem sérica de IgE total e específica aos alérgenos (S-IgE). Cinquenta e seis indivíduos foram classificados como alérgicos por apresentar TCA e S-IgE positivos a pelo menos um alérgeno. TCA foi positivo para ácaros em 23 indivíduos alérgicos, para pólen em 13 e para ambos os alérgenos em 20. TPCA com doses crescentes de alérgenos foi considerado positivo quando atingiu escore cumulativo para sinais e sintomas ≥ 5 , apresentando escore médio total 6,6 em 77 TPCA positivos. Dos 82 TPCA realizados (*Dp*=26; *Bt*=26; *Lp*=30), 77 (94%) foram positivos ao mesmo alérgeno da reatividade cutânea ($p < 0.0001$); sensibilidade foi 94% e especificidade foi 85%. Não houve TPCA positivo nos controles. Prurido se correlacionou com 96% dos TPCA positivos e ocorreu antes de hiperemia em 66% (51/77) destes testes. Dose limiar de alérgeno para resposta positiva na pele foi menor do que a do olho para todos os alérgenos testados ($p < 0.0001$), com 76% dos TPCA reagindo nas diluições 1:8 a 1:2 e 86% dos TCAT nas diluições 1:1024 a 1:16. IgE total elevada ocorreu em 63% dos TPCA positivos em indivíduos sensíveis a ácaros, mas não aos sensíveis a pólen. Houve um caso de sibilância e um de edema periocular intenso com TPCA positivos. TPCA foi reproduzido após 1 semana com a mesma dose de alérgeno que desencadeou o 1º teste em 78% dos alérgicos. Teste de provocação conjuntival hiperosmolar com concentrações seriadas de glicose foi realizado em sessenta três indivíduos (38 alérgicos; 25 não alérgicos) até o aparecimento de hiperemia conjuntival, quando o teste foi considerado positivo. Fotografias digitais foram analisadas por 2 observadores que marcaram a hiperemia nas provocações positivas (GIMP 2.6.5) em vermelho. O número de pontos vermelhos do olho afetado foi comparado com o número de pontos azuis do olho controle. TPCH foi positivo em 87% dos alérgicos (33/38), sendo 6/7 sensíveis ao pólen de gramínea, 17/20 aos ácaros e 10/11 a ambos os alérgenos; sensibilidade foi 87% e especificidade foi 84%. TPCH foi positivo em 16% (4/25) dos controles. Houve correlação significativa entre os números de pontos vermelhos em 23 imagens digitais marcadas pelos observadores. TPCA identificou HRCe em indivíduos alérgicos a ácaros e ao pólen de gramínea com conjuntivite alérgica. TPCA mostrou ser um teste sensível, específico e reprodutível. TPCH identificou HRCi em indivíduos alérgicos e não alérgicos. HRCi foi mais freqüente nos alérgicos, mesmo quando estavam assintomáticos. Fotografias digitais podem ser úteis na avaliação objetiva de hiperemia ocular em TPCH.

Palavras-chave: Teste de provocação conjuntival com alérgenos. Hiperreatividade ocular específica. Teste de provocação conjuntival hiperosmolar. Hiperreatividade ocular inespecífica.

ABSTRACT

Conjunctival hyperreactivity, clinically manifested by itching, hyperemia, chemosis and tearing, may be specific (SCHR) when triggered by airborne allergens, or nonspecific (CHR) when triggered by nonspecific environmental agents. The aim of this study was to investigate the presence of SCHR by means of a conjunctival provocation test with allergens (ACPT) and, of CHR by means of a hyperosmolar conjunctival provocation test (HCPT) in subjects with ocular symptoms. Eighty-five subjects were tested for allergy to house dust mites (*Dp* and *Bt*) and grass pollen (*Lp*) by skin prick test (SPT), total and serum specific IgE (S-IgE) levels. Fifty-six subjects were classified as allergic by positive SPT and S-IgE to at least one allergen. SPT was positive to HDM in 23 allergic subjects, to grass pollen in 13 and to both allergens in 20. ACPT with increasing doses of allergens was considered positive with a cumulative score of signs and symptoms ≥ 5 . The mean total score was 6.6 for 77 positive ACPT. Of 82 ACPT (*Dp*=26; *Bt*=26; *Lp*=30), 77 (94%) were positive to the same allergen that reacted in the skin ($p < 0.0001$); sensitivity was 94% and specificity was 85%. None positive ACPT was found in controls. Itching correlated with positive ACPT in 96% and occurred before hyperemia in 66% (55/77) of these tests. Allergen threshold dose for a positive skin reaction was lower than for a positive ocular reaction for all allergens tested ($p < 0.0001$), with 76% of ACPT reacting at 1:8 to 1:2 dilutions and 86% of endpoint titration SPT at 1:1024 to 1:16 dilutions. High total serum IgE levels occurred in 63% of positive ACPT in HDM-sensitive subjects, but not in pollen-sensitive subjects. There was one case of wheezing and one severe periocular edema after positive ocular tests. ACPT was reproduced after one week with the same allergen dose that elicited a positive reaction in the first test in 78% of allergic subjects. HCPT with serial glucose concentrations was performed in 63 subjects (38 allergic; 25 non allergic) until it produced conjunctival redness, when the test was considered positive. Digital images were analyzed by two observers who marked the redness in the challenged eyes (GIMP 2.6.5 software) in red. The number of red dots of the affected eye was compared to the number of blue dots of the control eye. HCPT was positive in 33/38 (87%) allergic subjects, 6/7 grass pollen-sensitive, 17/20 dust mite-sensitive and 10/11 sensitive to both allergens; sensitivity was 87% and specificity was 84%. HCPT was positive in 4/25 (16%) non allergic controls; there was significant correlation between the numbers of red dots in 23 digitalized images marked by the observers. ACPT identified SCHR in subjects allergic to HDM and grass pollen with allergic conjunctivitis. ACPT is safe, sensitive, specific and reproducible. HCPT identified CHR in allergic and non allergic subjects, even when they were asymptomatic. Digital images may be useful for objective evaluation of ocular hyperemia in HCPT.

Key-words: Conjunctival provocation test with allergens. Specific conjunctival hyperreactivity. Hyperosmolar conjunctival provocation test. Nonspecific conjunctival hyperreactivity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - VISUALIZAÇÃO FOTOGRÁFICA DE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENO DE LOLIUM PERENNE POSITIVO.....	50
FIGURA 2 -ESCORE MÉDIO E INDIVIDUAL DE SINTOMAS DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL POSITIVO.....	50
FIGURA 3 -TEMPO DE APARECIMENTO DO PRURIDO E DA HIPEREMIA DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS.....	52
FIGURA 4 -VISUALIZAÇÃO FOTOGRÁFICA DE TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA COM TITULAÇÃO (TCAT) E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL (TPCA) COM ALÉRGENO DE BLOMIA TROPICALIS.....	54
FIGURA 5 -DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS PELA DOSE LIMIAR DE ALÉRGENO DE LOLIUM PERENNE PARA INDUZIR REAÇÃO POSITIVA NA PELE (TCAT) E NO OLHO (TPCA).....	56
FIGURA 6 -DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS PELA DOSE LIMIAR DE ALÉRGENO DE DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS PARA INDUZIR REAÇÃO POSITIVA NA PELE (TCAT) E NO OLHO (TPCA).....	57
FIGURA 7 -DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS PELA DOSE LIMIAR DE ALÉRGENO DE BLOMIA TROPICALIS PARA INDUZIR REAÇÃO POSITIVA NA PELE (TCAT) E NO OLHO (TPCA).....	58
FIGURA 8 -PROGRESSÃO DA HIPEREMIA CONJUNTIVAL COM DOSES CRESCENTES DE ALÉRGENO DURANTE O TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENO EM UM MESMO SUJEITO.....	60
FIGURA 9 -TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POSITIVO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS.....	68
FIGURA 10 -TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POSITIVO EM CONTROLES NÃO ALÉRGICOS.....	69
FIGURA 11 -TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR COM CONCENTRAÇÕES SERIADAS DE GLICOSE POSITIVO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS.....	71
FIGURA 12 -FREQUÊNCIA CUMULATIVA DO TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR COM CONCENTRAÇÕES SERIADAS DE GLICOSE POSITIVO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS.....	72
FIGURA 13 -ANÁLISE DE IMAGEM DIGITAL DE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POSITIVO.....	74

FIGURA 14 -NÚMERO DE PONTOS VERMELHOS MARCADOS NAS IMAGENS DIGITAIS DE TESTES DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POSITIVOS PELOS OBSERVADORES.....	75
--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO OLHO VERMELHO DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL.....	20
TABELA 2 – APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DE ALERGIA OCULAR.....	22
TABELA 3 – RECOMENDAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENO.....	32
TABELA 4 - PROTOCOLOS PARA O TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS.....	33
TABELA 5 - QUANTIDADE DE ALÉRGENOS PRINCIPAIS EM CADA EXTRATO ALERGÊNICO NAS RESPECTIVAS DILUIÇÕES UTILIZADAS PARA TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA COM TITULAÇÃO.....	40
TABELA 6 - QUANTIDADE DE ALÉRGENOS PRINCIPAIS EM CADA EXTRATO ALERGÊNICO NAS RESPECTIVAS DILUIÇÕES UTILIZADAS PARA TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL.....	42
TABELA 7 – ESCALA GRADUADA DE SINAIS E SINTOMAS PARA O TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS.....	43
TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO (TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS).....	47
TABELA 9 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS.....	48
TABELA 10 – CLASSES DE IgE SÉRICA ESPECÍFICA POR ALÉRGENO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS.....	48
TABELA 11 – PERFIL DE SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA POR TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO NOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS.....	49
TABELA 12 – TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS EM INDIVÍDUOS COM TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO POSITIVO.....	53
TABELA 13 – MENORES DILUIÇÕES DOS ALÉRGENOS QUE CAUSARAM TESTES POSITIVOS CUTÂNEOS E CONJUNTIVAS.....	59
TABELA 14 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE ESPECÍFICA A ALÉRGENOS E TPCA NOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS.....	61
TABELA 15 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS NOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS.....	61
TABELA 16 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL EM INDIVÍDUOS SENSÍVEIS A ÁCAROS DA POEIRA E A PÓLEN DE GRAMÍNEA.....	62
TABELA 17 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	65

TABELA 18 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS.....	66
TABELA 19 – CLASSES DE IgE SÉRICA ESPECÍFICA POR ALÉRGENO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS.....	66
TABELA 20 – PERFIL DE SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA POR TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO NOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS.....	67
TABELA 21 – FATORES DESENCADEANTES AMBIENTAIS INESPECÍFICOS E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR.....	70
TABELA 22 – TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS DE ACORDO COM A SENSIBILIDADE CUTÂNEA AO ALÉRGENO.....	73
TABELA 23 – NÍVEIS DE IgE TOTAL E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS.....	73
TABELA 24 – TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS E COM SOLUÇÕES DE GLICOSE.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

CA	conjuntivite alérgica
<i>Bt</i>	<i>Blomia tropicalis</i>
Dp	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i> (ensaio imunoenzimático)
HEP	<i>histamine equivalent in prick testing</i> (unidade biológica)
HRCe	hiper-reatividade ocular específica
HRCi	hiper-reatividade ocular inespecífica
IgE	imunoglobulina IgE
Lp	<i>Lolium perenne</i>
RCA	rinoconjuntivite alérgica
S-IgE	imunoglobulina IgE-específica
TCA	teste cutâneo alérgico
TCAT	teste cutâneo alérgico com titulação
Th2	linfócito T <i>helper</i> 2
TPCA	teste de provocação conjuntival
TPCH	teste de provocação hiperosmolar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 OBJETIVOS GERAIS	18
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1. CONJUNTIVITE ALÉRGICA	19
2.1.1 Classificação	20
2.1.2 Epidemiologia	22
2.1.3 Conjuntivite Alérgica Sazonal	23
2.1.4 Conjuntivite Alérgica Perene	26
2.1.5 Ceratoconjuntivite Vernal	26
2.1.6 Ceratoconjuntivite Atópica	27
2.1.7 Diagnóstico	28
2.2 TESTES DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL	29
2.2.1 Teste de Provação Conjuntival com Alérgenos	30
2.2.2 Teste de Provação Conjuntival Hiperosmolar	34
3 MATERIAL E MÉTODOS	36
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	36
3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA	36
3.2.1 Critérios de Inclusão	36
3.2.2 Critérios de Exclusão	37
3.3 PLANEJAMENTO DO ESTUDO	37
3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA	38
3.5 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA POR PUNTURA	38
3.6 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA POR PUNTURA COM TITULAÇÃO.	39
3.7 DOSAGEM SÉRICA DE IgE TOTAL	40
3.8 DOSAGEM SÉRICA DE IgE ESPECÍFICA A ALÉRGENOS	41
3.9 TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS	41
3.10 TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR	44
3.11 ANÁLISE DA HIPEREMIA CONJUNTIVAL DURANTE O TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POR FOTOGRAFIA DIGITAL	44
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
4 RESULTADOS	46
4.1 TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS	46
4.2 TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR	64
5 DISCUSSÃO	76
6 CONCLUSÕES	86
REFERÊNCIAS	88
APÊNDICES	96
ANEXOS	104

A felicidade é um problema individual. Aqui, nenhum conselho é válido. Cada um deve procurar, por si, tornar-se feliz.

Sigmund Freud

1 INTRODUÇÃO

A Conjuntivite alérgica representa uma reação de hipersensibilidade da conjuntiva mediada por anticorpos da classe IgE desencadeada por aeroalérgenos do ambiente, principalmente ácaros da poeira domiciliar, polens de gramíneas e epitélios de animais (ESTEVES, P. C., et al, 2000). Clinicamente, a conjuntivite alérgica se manifesta com sintomas leves de prurido ocular ou periocular, lacrimejamento e hiperemia conjuntival (olho vermelho), que podem estar presentes o ano todo ou de forma sazonal. Na maioria dos casos, sintomas nasais estão associados a sintomas oculares sob a forma de rinoconjuntivite alérgica, que é a apresentação clínica mais prevalente (BIELORY, L., 2000).

O número de pacientes com queixas oculares é alto, mas a maioria dos estudos epidemiológicos sobre conjuntivite alérgica avalia os sintomas oculares associados com sintomas nasais como rinoconjuntivite alérgica, o que pode levar a subestimação dos números de casos de conjuntivite alérgica (WESTHAL, G. L. C., et al, 2009) e, conseqüentemente, sobre a prevalência da doença (RIEDI, C. A.; ROSÁRIO, N. A., 2010). Estima-se que aproximadamente 16% dos cidadãos americanos têm conjuntivite alérgica (NATHAN, H., et al, 1997) e que 40 a 60% da população alérgica apresentam sintomas oculares associados com outras doenças alérgicas como asma, rinite ou dermatite atópica (ONO, S. J.; ABELSON, M. B., 2005).

No Brasil, não existem dados epidemiológicos sobre conjuntivite alérgica, mas o número de casos parece ser alto e está em ascensão. Estudo realizado em Curitiba por *Riedi et al* (2005), verificou a prevalência de rinoconjuntivite em escolares de 13 a 14 anos através do questionário ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), de 13.9% em 1995 (fase 1 ISAAC) e 17.2% em 2001 (fase 3 ISAAC), confirmando um aumento na prevalência de rinoconjuntivite no intervalo de seis anos entre os dois inquéritos. Em centros de referência acadêmica em oftalmologia, as formas crônicas e mais graves de alergia ocular (ceratoconjuntivite atópica e ceratoconjuntivite vernal) são mais frequentes do que as formas benignas de conjuntivite alérgica perene ou sazonal (MARBACK, P. M. F., et al, 2007), que apresentam geralmente sintomas leves e autolimitados, fazendo

com que muitos pacientes não procurem ajuda especializada ou investiguem a causa dos seus sintomas (GOULART, D. A., et al, 2003).

A conjuntivite alérgica é caracterizada por hiper-reatividade ocular decorrente de processo inflamatório da mucosa conjuntival quando em contato com alérgenos em indivíduos sensíveis a esses alérgenos. A hiper-reatividade ocular específica a alérgenos (HRCe) se manifesta clinicamente por prurido associado com outros sintomas oculares tais como hiperemia, lacrimejamento, quemose (edema da conjuntiva), edema palpebral e, mais raramente, fotofobia (MOURÃO, E. M. M., 2009). O teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) é usado para detectar a presença de hiper-reatividade ocular específica a alérgenos em indivíduos com queixas oculares sugestivas de conjuntivite alérgica, confirmando a implicação do alérgeno como a causa dos sintomas (FAUQUERT, J. L.; JOUAVILLE, L.; CHIAMBARETTA, F., 2007).

Queixas de irritação ocular caracterizado por hiperemia conjuntival associada com sintomas leves e transitórios de prurido, ardência, lacrimejamento e fotofobia, que ocorrem poucos minutos após a exposição a estímulos físicos como vento, luminosidade, fumaça, água ou ar frio/quente são cada vez mais freqüentes. Esta condição é conhecida como hiper-reatividade ocular inespecífica (HRCi) e pode significar diferentes doenças da superfície ocular, seja de natureza alérgica, infecciosa ou autoimune (FAUQUERT, J. L.; DEMOLY, P., 2005).

A hiper-reatividade ocular inespecífica é frequentemente o resultado de inflamação alérgica, porém pode ocorrer como uma característica independente de alergia em indivíduos normais (SACHETTI, M., et al, 2006). A HRCi pode ser detectada através de testes de provocação conjuntival com histamina (CIPRANDI, G., et al, 1993) e soluções hiperosmolares de glicose (CIPRANDI, G., et al, 1994). Pacientes alérgicos em geral apresentam hiperemia conjuntival ao serem testados com doses menores de glicose quando comparados com indivíduos saudáveis (BONINI, S., et al, 1992).

A hiper-reatividade ocular inespecífica é frequentemente rotulada como alergia por exibir sintomas crônicos e recorrentes muito semelhantes aos da hiper-reatividade ocular específica a alérgenos da conjuntivite alérgica. Este equívoco diagnóstico torna-se ainda mais relevante na prática clínica, pois apenas uma minoria de indivíduos com sintomas oculares é avaliada com testes alérgicos para a comprovação ou a exclusão de conjuntivite alérgica. Estima-se que 60 a 70% das

doenças crônicas atribuídas a alergia possam ser o resultado de defeitos estruturais ou de outros fatores não alérgicos (EIGENMANN, P. A., 2005). Assim, alergia não deve ser presumida somente por sinais e sintomas, já que doenças alérgicas e não-alérgicas podem ter apresentação clínica semelhante. Um melhor entendimento da hiper-reatividade ocular específica e inespecífica é necessário para o desenvolvimento de medidas terapêuticas mais eficientes para ambas as condições, e consequente melhora na qualidade de vida destes indivíduos.

1.1 OBJETIVOS GERAIS

1. Detectar a presença de hiper-reatividade ocular específica pelo teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) em indivíduos com sintomas oculares;
2. Determinar a presença de hiper-reatividade ocular inespecífica pelo teste de provocação conjuntival hiperosmolar com soluções seriadas e crescentes de glicose em indivíduos com sintomas oculares.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estabelecer a positividade do teste de provocação conjuntival com alérgenos por um sistema de graduação de escore cumulativo de sinais e sintomas da resposta ocular alérgica;
2. Verificar a dose limiar de alérgeno para desencadear reação conjuntival positiva no olho e compará-la com a dose limiar de provocação de reação ao teste cutâneo alérgico;
3. Comparar testes cutâneos e sorológicos para alergia mediada por IgE com o teste de provocação conjuntival com alérgenos e com o teste de provocação conjuntival hiperosmolar com glicose;
4. Determinar se a fotografia digital é útil na avaliação objetiva de hiperemia conjuntival em teste de provocação conjuntival hiperosmolar.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CONJUNTIVITE ALÉRGICA

Conjuntivite alérgica compreende um grupo heterogêneo de patologias inflamatórias da superfície ocular, com características clínicas e fisiopatológicas distintas, porém com sintomatologia comum. Prurido ocular é patognomônico de conjuntivite alérgica, sendo relatado por 89% dos pacientes. Quando prurido não está presente na história clínica, outras doenças da superfície ocular devem ser consideradas (ONO, S. J.; ABELSON, M. B., 2005). Ocasionalmente, prurido pode ocorrer em outras patologias da superfície ocular como em alguns casos de blefarite, síndrome do olho seco e outros tipos de conjuntivite não alérgica (FRIEDLANDER, M. H., 1991).

Hiperemia conjuntival está geralmente presente na alergia ocular, mas é o sinal mais inespecífico e mais encontrado na prática oftalmológica, com amplo diagnóstico diferencial (Tabela 1). Hiperemia significa inflamação da conjuntiva e pode ser causada pela exposição à alérgenos e fatores desencadeantes ambientais inespecíficos (como vento, claridade ou poluição), por agentes infecciosos, disfunção do filme lacrimal (olho seco), medicamentos tópicos, autoimunidade e várias outras doenças sistêmicas (GRANET, D., 2008). Para muitos pacientes, os sintomas oculares têm grande impacto na qualidade de vida, às vezes mais do que os sintomas nasais (DEL CUVILLO, A., et al, 2009).

TABELA 1 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO OLHO VERMELHO

Sinais e Sintomas	Diagnóstico a ser considerado
Dor, fotofobia, descarga ocular aquosa	Corpo estranho, úlcera traumática de córnea, úlcera herpética, glaucoma congênito (pupilas fixas)
Secreção ocular purulenta	Conjuntivite infecciosa (S. pneumonia, H. influenza, Chlamydia trachomatis (adolescentes com vida sexual ativa), Gonococos (RN), Adenovírus (forma epidêmica), Herpes vírus), obstrução nasolacrimal
Ardência, sensação de areia	Olho seco
Prurido , edema e vermelhidão, secreção aquosa	Conjuntivite Alérgica
Dor ocular contínua/de baixa intensidade	Irite, episclerite, esclerite (colagenoses-AR)
Hemorragia subconjuntival	Trauma, acessos de tosse ou vômitos
Injeção conjuntival focal ou alteração do formato da íris	Trauma

LEGENDA: AR, artrite reumatóide; RN, recém natos.

2.1.1 Classificação

Formas leves e benignas, como a conjuntivite alérgica perene (CAP) e sazonal (CAS), são as mais prevalentes e não causam dano visual permanente. Ceratoconjuntivite vernal (CCV) e atópica (CCA) são formas raras e crônicas de alergia ocular, com envolvimento corneano, que pode comprometer a visão e levar à cegueira nos casos graves (BRÉMOND-GIGNAC, D., 2002; TROCME, S. D.; SRA, K. K., 2002; BONINI, S., 2004). As principais características das diversas formas clínicas de alergia ocular são mostradas na tabela 2.

Estas patologias representam primariamente reações de hipersensibilidade mediadas por IgE em resposta a aeroalérgenos do ambiente, porém mecanismos celulares mediados por linfócitos Th2 estão também envolvidos nas formas crônicas e persistentes. A histamina é o principal mediador liberado durante a fase imediata da reação alérgica, causando prurido e vasodilatação (hiperemia) minutos após o contato com o alérgeno. Dependendo da intensidade desta reação, alguns

indivíduos desenvolvem uma reação de fase tardia 6 a 12 horas após, com infiltração eosinofílica, sem que nova exposição alergênica tenha ocorrido. A perpetuação deste processo pode levar a um extenso remodelamento tecidual da superfície ocular, o que ocorre nas formas crônicas e graves de alergia ocular (KEANE-MYERS, A., 2001).

Hiper-reatividade conjuntival desencadeada por fatores ambientais inespecíficos pode ocorrer como resultado da inflamação alérgica, contribuindo para sintomatologia persistente. (BONINI, S., et al, 1998).

TABELA 2 – APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DE ALERGIA OCULAR

	CCA/CCV	CAS/CAP
Sintomas	+++	+
Sinais	+++ (eventos proliferativos)	+
		(vasodilatação e edema)
Envolvimento corneano	+	-
Doenças alérgicas associadas	Dermatite atópica, asma	Rinite
IgE total	++/+++	+
Testes cutâneos/IgE específica	+/-	+
Eosinofilia	++/+++	-/+
Hiper-reatividade conjuntival		
inespecífica	+/++	-/+
Eficácia do tratamento		
antialérgico	-/+	++/+++

LEGENDA: CCA: ceratoconjuntivite atópica; CCV: ceratoconjuntivite vernal; CAS: conjuntivite alérgica sazonal; CAP: conjuntivite alérgica perene.

FONTE: Adaptado de BONINI, S. Atopic keratoconjunctivitis. In: Allergy 2004; 59: 71-3.

2.1.2 Epidemiologia

Existem poucos dados epidemiológicos sobre a prevalência da conjuntivite alérgica, mas estima-se que 5 a 20% da população mundial apresentam a doença (VAN CAUWENBERGE, P., et al, 2003). Nos EUA, 15 a 20% da população geral têm alergia ocular (NATHAN, H.; MELTZER, E. O., 1997).

No Brasil, dados epidemiológicos sobre conjuntivite alérgica são escassos, mas o número de casos parece ser alto e está em ascensão. Estudo realizado em Curitiba por *Riedi et al* (2005), encontrou 17% de prevalência de rinoconjuntivite em escolares de 13 a 14 anos em 2001 aplicando o questionário ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Houve aumento do número de casos de rinoconjuntivite alérgica em relação a inquérito realizado seis anos antes (13.9%

em 1995 e 17.2% em 2001). A associação de rinoconjuntivite alérgica com outras doenças atópicas como asma e eczema atópico foi encontrada em 34% e 7% dos casos, respectivamente.

Em centros brasileiros de referência acadêmica em oftalmologia, ceratoconjuntivite vernal foi a forma clínica mais freqüente, ocorrendo em 55% de 172 pacientes em acompanhamento por mais de 6 meses para alergia ocular, seguido pela ceratoconjuntivite atópica em 20% dos casos. A frequência de aparecimento de conjuntivite alérgica sazonal e perene foi 18 e 6%, respectivamente (GOULART, D. A., et al, 2003). Por outro lado, conjuntivite alérgica perene e sazonal foi identificada em 65,5% dos pacientes com sintomas oculares encaminhados para serviço de referência em alergia, sendo identificados os ácaros da poeira doméstica como os fatores etiológicos principais (PEREIRA, F. R. C., et al, 2005). Por causa da sintomatologia benigna e autolimitada, muitos pacientes com conjuntivite alérgica perene ou sazonal não procuram ajuda especializada ou investigam seus sintomas. Isto poderia explicar a baixa prevalência destas doenças em serviços de oftalmologia, especializados no tratamento das formas graves de alergia ocular (MARBACK, P. M. F., et al, 2007).

Os sintomas oculares geralmente são apresentados associados aos sintomas nasais sob a forma de rinoconjuntivite, o que pode levar ao subdiagnóstico da doença apesar do grande número de queixas (WESTPHAL, G. L. C, et al, 2009). Outro estudo constatou 42% dos pacientes com rinite e 24% dos asmáticos tinham diagnóstico concomitante de conjuntivite alérgica (GRADMAN, J.; WOLTERS, O. D., 2006).

2.1.3 Conjuntivite Alérgica Sazonal

Conjuntivite alérgica sazonal é a apresentação de alergia ocular mais freqüente, representando mais de 80% dos casos (KATELARIS, C. H., 2003). Os sintomas em geral são autolimitados, agudos e leves, mas podem se tornar recorrentes ou diários e afetar a qualidade de vida. Prurido ocular e periocular está associado com congestão vascular, que confere a conjuntiva uma aparência leitosa e coloração rosa pálida característica.

Quemose, edema da conjuntiva, pode estar presente, embora seja geralmente de intensidade leve, não visível a olho nu. Edema palpebral é mais frequentemente observado, sendo máximo dentro de 15 a 30 minutos após a exposição ao alérgeno e tendendo a se dissipar lentamente em 1 a 2 horas. Embora transitório, a intensidade inicial do edema pode causar alterações estruturais nas delicadas fibras de colágeno da pele ao redor do olho. Reação micropapilar difusa acometendo principalmente a pálpebra superior pode ser encontrada no exame da conjuntiva (ONO, S. J.; ABELSON, M. B., 2005).

Exsudato aquoso pode se formar durante os episódios agudos, tornando-se mais espessado nas formas persistentes e crônicas da doença. Visão borrada pode ocorrer por alteração na estabilidade e composição do filme lacrimal em mais de 78% dos pacientes (SUZUKI, S., et al, 2006). Ocasionalmente, olheiras podem estar presentes como resultado de congestão venosa localizada. Os sinais e sintomas são geralmente bilaterais, mas podem afetar um olho mais do que o outro (BIELORY, L. 2008).

A doença acomete principalmente adultos jovens entre 20 e 40 anos de idade, sem predileção por sexo, com história pessoal ou familiar de atopia. Está associada com sintomas nasais na maioria dos casos e em até 31.5%, com asma (SCHATZ, M., 2007; CANONICA, G. W. et al, 2007). No Brasil, *Rosário Filho* (1997) observou aumento de 10 para 18% dos casos de asma sazonal associada com rinoconjuntivite. Os sintomas têm periodicidade anual, ocorrendo sempre na mesma época do ano, durante a polinização.

Grãos de polens dispersos ou transportados pelo ar, ditos anemófilos, podem causar sintomas alérgicos de rinoconjuntivite ao penetrar no aparelho respiratório superior e na conjuntiva de indivíduos previamente sensibilizados, durante a época de polinização (DUTRA, B. M. R.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; ZAVADNIAK, A. F., 2001).

A doença polínica no Brasil é de ocorrência recente, com os primeiros casos identificados na década de 40 (LIMA, A. O.; GRECO, J. B., 1942), o que estimulou a contagem de polens aéreos em várias cidades brasileiras (LIMA, A., et al, 1946). Alergia sazonal foi posteriormente descrita em crianças (ROSÁRIO FILHO, N. A., 1987). Ficou evidente que a polinose era um problema localizado nos estados do Sul do Brasil (VIEIRA, F. M.; NEGREIROS, E. B., 1989; ROSÁRIO FILHO, N. A., 1990).

Os polens de gramíneas, principalmente do gênero *Lolium*, são os principais alérgenos sensibilizantes no nosso meio. O *Lolium multiflorum* (azevém) é uma forragem de inverno não nativa, trazida para o Brasil por imigrantes europeus. Em 1981, a maior precipitação de polens ocorreu na segunda quinzena de novembro em Curitiba, atingindo 114 grãos de pólen/cm² (ROSÁRIO FILHO, N. A., 1983).

Reatividade cruzada entre várias espécies de gramíneas da Família Poaceae é observada para os alérgenos do grupo 1 e 5 entre *Lolium perenne* e *Phleum pratense* (WEBER, R. W., 2003; MOHAPATRA, S. S., et al 2005). Ambas as gramíneas são relacionadas filogeneticamente com *Lolium multiflorum*. A imunoterapia com extrato misto de gramíneas desenvolveu respostas de IgG4 para as duas gramíneas (MARTINEZ-COCERA, C., et al, 2010).

Na região Sul do Brasil, os sintomas desencadeados por azevém (*Lolium multiflorum*) iniciam-se, geralmente, em setembro, início da estação polínica, e exacerbam-se nos meses de outubro e novembro, prolongando-se, em alguns casos, até dezembro/janeiro (VIEIRA, 2005). Rosário Filho (1997) diagnosticou a conjuntivite alérgica sazonal em 97% dos adultos com polinose (média de 32 anos) em Curitiba, nos meses entre agosto e março, sendo alta a sensibilização ao *Lolium multiflorum*. Em crianças, rinite perene associada com polinose ocorreu em 50% dos casos. Estudo sobre a prevalência de rinite alérgica perene e sazonal em escolares de 13-14 anos e adultos na cidade de Curitiba, identificou sintomas nasais e oculares nos últimos 12 meses (questionário ISAAC) em 28% das crianças e 47% dos adultos, havendo sensibilização por testes cutâneos a *Lolium multiflorum* em 1.8% das crianças e em 10.4% dos adultos (ESTEVES, P., et al, 2000).

2.1.4 Conjuntivite Alérgica Perene

Conjuntivite alérgica perene é também uma forma muito frequente de alergia ocular, com sintomatologia semelhante a da conjuntivite alérgica sazonal e, comumente, associada com rinite alérgica perene. É desencadeada por alérgenos presentes o ano todo, como os ácaros da poeira doméstica, fungos domiciliares e os epitélios de animais (BUCKLEY, R. J., 1998; BERTEL, F, et al, 2001; CANONICA, G. W., et al, 2003). É considerada uma forma clínica mais branda do que a conjuntivite alérgica sazonal, e apesar de sintomas perenes, apresenta exacerbações sazonais em mais de 79% dos casos (MANTELLI, F.; LAMBIASE, A.; BONINI, S., 2009). *Esteves et al* (2000) encontrou 12.2% de prevalência de rinoconjuntivite alérgica em crianças de 13-14 anos sensíveis a *Dermatophagoides pteronyssinus* e 25.4% em adultos em Curitiba.

Alérgenos de ácaros, particularmente das espécies *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, são importantes agentes sensibilizantes, particularmente na asma e na rinite alérgica, em regiões de clima temperado; enquanto aliado a eles, *B. tropicalis* é um ácaro importante, em termos de alergia respiratória, em países de clima tropical e subtropical como o Brasil (FERNANDEZ-CALDAS, E.; CALVO, I. V., 2005).

2.1.5 Ceratoconjuntivite Vernal

É a forma de alergia ocular crônica mais comum na infância, acometendo principalmente meninos na fase pré-puberal, entre 8 e 12 anos de idade, com história de asma, eczema ou rinite alérgica. Após a puberdade, não há diferença de acometimento entre os sexos. Tem evolução autolimitada, com remissão espontânea em média de 5 a 10 anos após o início dos sintomas, com tendência à resolução até a 3ª década de vida.

A doença apresenta forte influência climática, com piora no clima seco, quente e ventoso, apesar da maioria dos pacientes terem recorrência dos sintomas durante todo o ano. Inicia-se geralmente na primavera, daí o termo 'primaveril'.

Aproximadamente 50 a 60% dos pacientes apresentam testes cutâneos alérgicos positivos para aeroalérgenos (BONINI, S, et al, 2000). Caracteriza-se por prurido ocular intenso associado com secreção mucosa copiosa e grudenta, lacrimejamento, fotofobia e turvação visual.

Na forma tarsal, macropapilas (>1mm de diâmetro) infiltradas por fibrina e muco se formam na conjuntiva tarsal superior e conferem um aspecto de paralelepípedo, podendo levar nos casos graves a ptose palpebral. A eversão da pálpebra superior é essencial para o diagnóstico.

Na forma límbica, elevações de aspecto gelatinoso, esbranquiçadas, formadas por epitélio necrosado e ricas em eosinófilos e outras células inflamatórias podem aparecer no limbo (junção entre a córnea e a esclera), sendo conhecidas como pontos de Horner-Trantas. O aparecimento dos pontos de Trantas relaciona-se com o pico de atividade da doença. Podem ainda ser observadas nos casos mais graves da doença as dolorosas úlceras em escudo, recobertas por muco e fibrina, de difícil resolução, podendo levar a um extenso processo de cicatrização corneana e dano visual permanente.

2.1.6 Ceratoconjuntivite Atópica

É outra forma grave de alergia ocular crônica, acometendo principalmente adultos, ao redor da 3ª e 5ª décadas de vida, sendo rara em crianças. História familiar de atopia está presente na maioria dos casos e estes pacientes apresentam dermatite atópica desde a infância, com os sintomas oculares se desenvolvendo anos mais tarde.

As pálpebras geralmente encontram-se edemaciadas, espessadas e descamativas, adquirindo um aspecto endurecido, com disfunção das glândulas de Meibomian e olho seco associado. Muitos pacientes ainda podem desenvolver blefarite estafilocócica secundária. Cataratas sub-capsulares anteriores estão associadas com a doença em 8% dos casos e caracteristicamente evoluem para opacificação completa dentro de 6 meses, em geral após 10 anos do início da dermatite atópica (BIELORY, L., 2007). O comprometimento corneano pode ser grave, com neovascularização importante e cegueira. Outras complicações incluem:

maior susceptibilidade à infecção por herpes vírus (ceratite herpética), formação de simbléfaros e descolamento de retina.

2.1.7 Diagnóstico

O diagnóstico da conjuntivite alérgica é essencialmente clínico, baseado nos sintomas de prurido ocular, hiperemia conjuntival e lacrimejamento, história familiar e pessoal de outras doenças alérgicas (como rinite, asma e dermatite atópica) e desencadeamento de sintomas após contato com alérgenos.

O exame físico dos olhos é essencial para excluir outras patologias de causa não alérgica. Quemose leve pode ser observada na região ao redor do bulbo, bem como os nódulos de Trantas da ceratoconjuntivite vernal. A eversão da pálpebra superior para visualização da conjuntiva tarsal superior, região freqüentemente acometida nas formas crônicas de alergia ocular com a formação de papilas gigantes, é necessária para o diagnóstico correto do tipo de conjuntivite alérgica e seu tratamento (FONACIER, L., et al, 2001)

A maioria dos casos de alergia ocular é de conjuntivite benigna, de evolução intermitente ou persistente, para os quais uma causa alérgica deve ser sempre pesquisada. A identificação dos alérgenos pode ser feita pelos testes cutâneos alérgicos por puntura ou pela dosagem sérica de IgE-específica (FAUQUERT, J. L., 2007; KOCABEYOGLU, S., et al, 2008), que mostram no geral boa correlação com o teste de provocação conjuntival.

No entanto, a presença de sensibilização por testes cutâneos ou sorológicos não comprova que o alérgeno é o agente responsável pela patologia ocular, sendo necessário haver concordância entre a exposição ao alérgeno identificado pelos testes e o aparecimento dos sintomas. O teste de provocação conjuntival com o alérgeno suspeito pode ser utilizado para esclarecimento diagnóstico quando esta relação entre sensibilização alérgica e sintomas não é evidente (FAUQUERT, J. L., et al, 2007). O teste de provocação conjuntival é o único teste que confirma a implicação do alérgeno como a causa da patologia ocular de um indivíduo, pois ele reproduz os sinais e os sintomas de conjuntivite alérgica com precisão (ABELSON, M. B., 1990; LEONARDI, A., et al, 2003). O teste consiste na aplicação de doses

crescentes do alérgeno suspeito na conjuntiva de indivíduos com diagnóstico de conjuntivite alérgica, sendo considerado positivo e interrompido ao desencadear uma reação ocular de prurido e hiperemia conjuntival de média intensidade (MOLLER, C., et al, 1984).

2.2 TESTES DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL

O teste de provocação conjuntival é um dos testes mais antigos da prática da alergia. Em 1873, *Blackley* realizou provocações conjuntivais com grãos de polens para diagnosticar polinose (*hay fever*) e mensurar a resistência do paciente durante experimentos de dessensibilização com extratos de polens.

Em 1911, *Noon* demonstrou eficácia de imunoterapia pela provocação conjuntival. Nos anos 20 e 30, *Peshkin* (1931) utilizou o teste de provocação conjuntival para determinar a presença ou ausência de alergia quando o teste cutâneo ou a história clínica eram negativos ou duvidosos.

Abram (1949) observou reações positivas à provocação conjuntival com grãos de polens em indivíduos com testes cutâneos negativos, confirmando a impressão clínica de alergia. *Tuft et al* (1967) realizaram mais de 7000 testes conjuntivais com alérgenos inaláveis em pó, (poeira, penas e epitélio de animais), concluindo ser o teste de provocação conjuntival seguro e útil para o diagnóstico de alergia, mesmo com história clínica e testes cutâneos duvidosos.

Em 1975, *Stegman and Miller* mediram o conteúdo protéico nas lágrimas de indivíduos provocados com polens e *Mikuni*, em 1980, provocou os olhos de pacientes tratados com cromoglicato dissódico com pólen de cedro, mostrando efeito protetor da medicação. A partir disso, outros investigadores têm usado o teste de provocação conjuntival com alérgenos para estudar a reação alérgica, coletando células e mediadores e testando medicamentos anti-inflamatórios e efeito de imunoterapia alérgeno-específica (FRIEDLANDER, M. H., 1995).

2.2.1 Teste de Provocação Conjuntival com Alérgenos

O teste de provocação conjuntival com aeroalérgenos reproduz os sinais e sintomas de conjuntivite alérgica, desencadeando hiper-reatividade ocular específica ao alérgeno, e confirmando a implicação do alérgeno como a causa da patologia ocular. Sensibilidade e especificidade são altas para o diagnóstico de conjuntivite alérgica quando empregados alérgenos padronizados para a provocação ocular. Existe em geral boa correlação com os testes cutâneos ou sorológicos. O teste de provocação conjuntival apresenta boa reprodutibilidade e precisão em ambos os olhos (MOLLER, C. et al, 1984; AICHANE, A., et al, 1993). É, na sua maioria, seguro, mas existe risco potencial de reações anafiláticas graves, dano epitelial com formação de ceratite grave e conjuntivite grave quando doses altas de alérgeno são utilizadas (ASBELL, P. A.; AHMAD, S. M., K., 1993)

Para fins diagnósticos, é extremamente útil nos casos de conjuntivite alérgica aguda/sazonal com testes cutâneos ou sorológicos negativos ou positivos para alérgenos não identificados pela história clínica. Em indivíduos polissensibilizados com conjuntivite crônica, pode ajudar a identificar alérgenos relevantes para imunoterapia e para instituir medidas de profilaxia ambiental. Sempre que houver história sugestiva de conjuntivite alérgica e testes cutâneos ou sorológicos negativos, o teste de provocação conjuntival deve ser usado confirmar o diagnóstico de conjuntivite alérgica (FAUQUERT, J. L., et al, 2007). Em 30% dos pacientes com alergia ocular, pode ocorrer produção local de IgE específica ao alérgeno sem sensibilização sistêmica, indicando ser a conjuntiva o único órgão-alvo sensibilizado (LEONARDI, A., 1993).

O teste de provocação conjuntival tem sido usado para comprovar o agente etiológico em casos de anafilaxia a alimentos, parasitas (ANIBARRO, B.; SEOANE, F. F., 1998), látex e medicamentos, por apresentar menor risco de reações sistêmicas do que outros tipos de provocações.

Alérgenos recombinantes, contendo a maioria dos epítomos IgE relevantes presentes nos alérgenos naturais, tornam possível estabelecer o perfil de reatividade a IgE para cada indivíduo, melhorando a eficácia da imunoterapia alérgeno-específica, com menor incidência de reações sistêmicas e impedindo novas

sensibilizações. A atividade biológica destes alérgenos pode ser testada por provocação conjuntival (VAN HAGE-HAMSTEN, M.; PAULI, G., 2003).

Na ceratoconjuntivite vernal, o teste de provocação conjuntival não é prática rotineira, sendo usado para identificar alérgenos relevantes para imunoterapia nos casos resistentes ao tratamento medicamentoso e medidas para evitar alérgenos (DOAN, S., 2005).

Outra finalidade para o teste de provocação conjuntival é o seu uso no estudo da fisiopatologia da inflamação alérgica (CIPRANDI, G., et al, 1995) contribuindo para um melhor entendimento das doenças alérgicas oculares, permitindo testar novos medicamentos (ABELSON, M. B., 1998) e tratamentos anti-inflamatórios (BIELORY, L., et al, 2002) e avaliar a ação imunomoduladora de imunoterapia alérgeno-específica.

A técnica de referência para a prática da provocação ocular foi descrita por *Abelson et al* (1990) e é baseada na avaliação dos sinais e sintomas da reação ocular alérgica (prurido, hiperemia, lacrimejamento, quemose e edema palpebral) por uma escala de escore cumulativo. O teste de provocação conjuntival é considerado positivo quando desencadeia prurido e hiperemia conjuntival moderados, com escore cumulativo dos sinais e sintomas maior ou igual a 5. Até o momento, não existe uniformização técnica entre os diversos grupos de pesquisadores para a realização do teste de provocação conjuntival e alguns parâmetros permanecem em aberto, como o tempo ideal para a aplicação dos alérgenos, dose limiar de provocação para cada alérgeno, volume a ser aplicado e intervalo de tempo para repetição de um novo teste (FRIEDLANDER, M. H., 1989).

Dois protocolos foram propostos por um grupo de especialistas em 2004 (FAUQUERT, F. L.; et al, 2004), reunindo as principais recomendações para os testes (Tabela 3). O uso de extratos padronizados melhora a especificidade do teste de provocação conjuntival.

TABELA 3 – RECOMENDAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENO

MECANISMO ALÉRGICO	HIPERSENSIBILIDADE MEDIADA POR IgE
CRITÉRIO DE SENSIBILIZAÇÃO	TCA: PÁPULA \geq 3mm; S-IgE: $>$ 0,35 Ku/mL
MEDICAMENTOS A SEREM EVITADOS	ANTI-HISTAMÍNICOS E CORTICOSTERÓIDES (2 SEMANAS); TÓPICOS (2 DIAS)
CONSENTIMENTO ESCRITO/ ESCLARECIDO	OBRIGATÓRIO
MÉDICO	PRESENÇA OBRIGATÓRIA
MEDICAÇÃO A DISPOSICÃO	CORTICOSTERÓIDES/ANTI-HISTAMÍNICOS H1
PERÍODO DE OBSERVAÇÃO APÓS TESTE	2 HORAS EM CASO DE REAÇÃO
EXAME OFTALMOLÓGICO	PREFERENCIALMENTE COM LÂMPADA DE FENDA
OLHO CONTROLE	CONTRALATERAL/SORO FISIOLÓGICO
VOLUME A SER INSTILADO	20 MICROLITROS
EXTRATOS ALERGÊNICOS	PADRONIZADOS, LIOFILIZADOS, AQUOSOS
TEMPO DE INSTILAÇÃO	A CADA 30 MINUTOS
LEITURA	15 MINUTOS APÓS A INSTILAÇÃO

LEGENDA: TCA: teste cutâneo alérgico; IgE: imunoglobulina E; S-IgE: imunoglobulina sérica específica

Adaptado de: FAUQUERT, J. L., et al., 2004. In: Rev Fr Allergol Immunol 2004; 44: 689-9.

O primeiro protocolo avalia a hiper-reatividade ocular específica ao alérgeno de forma qualitativa, com utilidade diagnóstica para confirmar conjuntivite alérgica. Para este fim, o aparecimento de prurido seria suficiente para uma provocação positiva. O segundo protocolo, de uso estritamente hospitalar, tem por finalidade quantificar a hiper-reatividade ocular específica, usando doses mais fracionadas de alérgenos, aplicadas de maneira progressiva, e analisando a reação ocular sob todos os sinais e sintomas clínicos. Este protocolo está indicado para o estudo da fisiopatologia da inflamação alérgica e para teste de novas modalidades terapêuticas e novos medicamentos. As principais características dos dois protocolos são mostradas na tabela 4.

TABELA 4 - PROTOCOLOS PARA O TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS

PROTOCOLO	AMBULATORIAL	HOSPITALAR
LOCAL	Ambulatório	Hospital, Clínica
MÉDICO	Oftalmologista ou alergista	Oftalmologista e alergista
EXAME OFTALMOLÓGICO	Preferível	Regular, após cada aplicação de alérgeno
FINALIDADE	Confirmar um alérgeno causal	Igual+acompanhamento de dessensibilização+teste de outros alérgenos
INDICAÇÕES PRINCIPAIS	CAS, CC	Igual+látex, Alternaria
DILUIÇÕES	Razão 10	Razão 2
QUALIDADE DA RESPOSTA	Qualitativa (sim/não)	Quantitativa
CRITÉRIOS CLÍNICOS AVALIADOS	Prurido (0-4)	Prurido (0-4), hiperemia, lacrimejamento, quemose (0-3)
ESCORE DE POSITIVIDADE	>2	>5
CRITÉRIOS PARACLÍNICOS DE POSITIVIDADE	Inúteis	Úteis

LEGENDA: CAS: conjuntivite alérgica sazonal; CC: conjuntivite crônica.

Adaptado de: FAUQUERT, J. L., et al., 2004. In: Rev Fr Allergol Immunol 2004; 44: 689-9.

Esforços têm sido feitos para reduzir a subjetividade das observações dos sinais e sintomas oculares durante provocações conjuntivais como o uso de fotografia digital e termometria para avaliação da hiperemia e quemose e estesiômetro para medir o prurido, mas nenhum método até o momento foi incorporado na prática clínica. Avaliações mais precisas são necessárias para uma melhor avaliação de medicamentos antialérgicos ou anti-inflamatórios (RIMAS, M., et al, 1992; FRIEDLANDER, M. H., 2004).

2.2.2 Teste de Provocação Conjuntival Hiperosmolar

O teste de provocação conjuntival hiperosmolar é usado para detectar a presença de hiper-reatividade ocular inespecífica, desencadeada por fatores ambientais inespecíficos tais como vento, luminosidade, ar frio ou quente, poluição e odores. Os sintomas de hiper-reatividade conjuntival inespecífica são muito semelhantes aos da hiper-reatividade ocular específica da conjuntivite alérgica, e frequentemente, coexistem em um mesmo indivíduo (FAUQUERT, J. L.; DEMOLY, P., 2005).

A existência de reatividade inespecífica em indivíduos alérgicos é amplamente aceito, como demonstrado para outros órgãos da resposta alérgica, como o nariz e os brônquios. No olho, a exposição da conjuntiva a fatores desencadeantes ambientais inespecíficos pode causar grande variação diária nos sintomas em um mesmo indivíduo, mesmo no curso de um só dia.

Esta reatividade ocular é resultado frequente de inflamação alérgica, mas indivíduos assintomáticos podem apresentar sintomas oculares fora da estação polínica e sem exposição alergênica. A presença de inflamação mínima persistente, detectada na rinite alérgica perene em indivíduos sensíveis a ácaros da poeira (CIPRANDI, G., et al, 1995) e na rinite alérgica sazonal por polens (Ricca, V., et al, 1999), poderia ser a causa da sintomatologia nestes pacientes. Outros fatores também podem estar envolvidos, como mediadores inflamatórios neurogênicos da reação ocular alérgica, como substância P e fator de crescimento de nervos. Dano epitelial também poderia aumentar a reatividade da mucosa conjuntival a estímulos ambientais por facilitar a penetração do agente irritante (BONINI, S., et al, 2007).

Provocação ocular com histamina, diferente da provocação conjuntival com soluções hiperosmolares de glicose, não induz nenhum processo inflamatório, causando apenas dilatação direta dos vasos sanguíneos conjuntivais, provocando hiperemia conjuntival em indivíduos com ceratoconjuntivite vernal, que reagem com doses menores de histamina do que os controles saudáveis (BONINI, S, et al, 1992). Reação semelhante ocorre em indivíduos alérgicos quando comparados com controles (CIPRANDI, G., et al, 1993). Recentemente, *Chun et al* (2009) mediram a variação dos diâmetros médios de reações vasculares após provocação conjuntival com histamina. Vasodilatação ocorreu nos primeiros 3 minutos enquanto sintomas

duraram até 20 minutos, sugerindo que sintomas subjetivos iniciam antes e duram mais do que sintomas objetivos.

Provocação conjuntival com soluções seriadas e crescentes de glicose (10 a 50%) desencadeia hiperemia conjuntival no primeiro minuto e pode estar associada com uma resposta ocular inflamatória, com a expressão de moléculas de adesão CD54 no epitélio conjuntival e presença de infiltrado celular inflamatório (CIPRANDI, G., et al, 1994).

Hiper-reatividade ocular inespecífica pode ocorrer em indivíduos saudáveis, independente de alergia. (SACCHETTI, M., 2006), mas com história de irritação ocular. Em geral, estes indivíduos respondem com doses mais altas de glicose do que os alérgicos.

Olho seco pode estar superposto ou associado a uma conjuntiva hiper-reativa. A distinção entre as duas condições nem sempre é possível, pois tanto a provocação com soluções hiperosmolares quanto a existência de um estado hiperosmolar na superfície ocular de indivíduos com olho seco torna a conjuntiva mais reativa a estímulos inespecíficos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo 1).

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA

Indivíduos com queixas nasais ou oculares, de ambos os sexos, com idades entre 12 e 50 anos, que procuraram o ambulatório de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas – UFPR ou encaminhados de outros serviços externos, no período de Maio de 2007 a Maio de 2008, foram selecionados para o estudo. Todos os participantes concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que se encontram nos anexos 2, 3, 4 e 5.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Indivíduos de ambos os sexos, com mais de 12 anos e menos de 50 anos; com boa saúde, sem imunodeficiência primária ou secundária; assintomáticos por ocasião dos procedimentos, mas com história de sinais e sintomas nasais ou oculares tais como prurido, lacrimejamento, hiperemia ocular, obstrução nasal, coriza e espirros com início há pelo menos 1 ano.

3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os indivíduos com conjuntivite ou rinite ativa; história prévia ou atual de outras doenças oftalmológicas incluindo olho seco, blefarite, irite, conjuntivite folicular, conjuntivite bacteriana ou herpes ocular de repetição; uso de lente de contato ou qualquer tipo de colírio nas 72 horas antes das provocações oculares; eczema em atividade ou outras doenças dermatológicas, dermatografismo ou lesões de pele no local de realização dos testes cutâneos; asma instável; uso tópico ou sistêmico de anti-histamínicos H1, corticosteróides, betabloqueadores ou antidepressivos tricíclicos nos 15 dias antes dos testes cutâneos e oculares; e gestantes.

3.3 PLANEJAMENTO DO ESTUDO

Todos os participantes do estudo foram submetidos à avaliação clínica, teste cutâneo alérgico de leitura imediata, dosagem sérica de anticorpo IgE total e específico para alérgenos comuns e testes de provocação conjuntival com alérgenos e soluções hiperosmolares de glicose. A amostra do estudo foi selecionada por conveniência. Os indivíduos foram classificados como alérgicos se apresentassem teste cutâneo alérgico positivo e dosagem elevada de IgE sérica específica ao mesmo alérgeno testado na pele e, não alérgicos, se estes testes fossem negativos a todos os alérgenos testados. Todos os testes alérgicos foram realizados se estivessem assintomáticos, sem uso de medicação que interferisse com a resposta dos testes alérgicos e fora da estação polínica.

3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Dados de exame físico, história pessoal e familiar de doenças alérgicas, fatores desencadeantes de crises (alérgenos e ambientais), sintomas nasais e oculares e tempo de duração dos sintomas foram coletados na anamnese e registrados em ficha padrão, cujo modelo encontra-se no Apêndice 1.

Um índice de irritação ocular (IO) foi calculado somando-se os fatores desencadeantes ambientais (vento / claridade / ar frio / ar quente / fumaça / odores / pó / água) relatados pelos participantes, quando questionados se alguns destes fatores causavam sintomas oculares, particularmente olho vermelho. O IO foi estratificado arbitrariamente em 4 classes (0, 1-2, 3-4, 5-8), variando de 0 até um máximo de 8, de acordo com o número de fatores desencadeantes ambientais informados.

3.5 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA POR PUNTURA

Os testes cutâneos alérgicos de leitura imediata por puntura (TCA) foram realizados com extratos padronizados de ácaros da poeira doméstica *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* e o pólen da gramínea *Lolium perenne* (ALK Abelló), gentilmente doados pelo laboratório de extratos alergênicos FDA Allergenic (Rio de Janeiro/Brasil). Como controle positivo foi usado histamina base (5mg/ml) e como controle negativo foi usado o diluente dos extratos (solução salina fisiológica e glicerina 50%).

Uma gota de cada alérgeno e dos controles foram depositados na face interna do antebraço respeitando-se uma distância de 2 cm entre cada uma. A técnica utilizada foi a de puntura da gota de alérgeno através da epiderme em um ângulo de 45 a 60 graus utilizando-se agulhas descartáveis estéreis (13x3 mm, BD) para cada um dos alérgenos testados e dos controles.

A leitura dos testes cutâneos foi realizada 15 minutos após a puntura. Somente testes cutâneos com pápulas de diâmetro médio igual ou superior a 3 mm

foram considerados positivos. A medida do diâmetro médio das pápulas foi realizada com um paquímetro manual.

3.6 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA POR PUNTURA COM TITULAÇÃO

Os testes cutâneos alérgicos de leitura imediata com titulação (TCAT) foram realizados pelo método de puntura (como descrito no item 3.5 para o teste cutâneo alérgico de leitura imediata), utilizando-se concentrações decrescentes de alérgenos diluídas na razão 2 em solução salina fisiológica até que nenhuma pápula fosse detectada após 15 minutos da puntura. A diluição imediatamente superior foi considerada o ponto final (*end point*) da titulação, indicando que aquela era a menor quantidade de alérgeno suficiente para desencadear reação alérgica na pele para o alérgeno testado. O teste cutâneo alérgico de leitura imediata com titulação foi realizado para o mesmo alérgeno que seria testado no olho. As mesmas diluições utilizadas para o teste na pele foram utilizadas para o teste no olho.

A padronização dos extratos alergênicos informada pelo fabricante (ALK Abelló - FDA Allergenic, Rio de Janeiro, RJ) foi 40 mcg/ml de *Der p 1* e 20 mcg/mL de *Der p 2* para o ácaro da poeira *Dermatophagoides pteronyssinus*, 10 HEP para o ácaro da poeira *Blomia tropicalis* e 30 HEP para o pólen da gramínea *Lolium perenne*. HEP é o método padronizado pela ALK Abelló no qual um extrato tem uma atividade biológica de 10 HEP quando a população alérgica ao extrato, diagnosticada por teste cutâneo alérgico por puntura, desenvolve uma pápula com diâmetro equivalente à pápula da histamina (10mg/mL), de aproximadamente 7mm de diâmetro.

Para estimar a quantidade de alérgeno em unidade de massa capaz de desencadear uma reação positiva na pele, foi realizado dosagem quantitativa dos alérgenos principais de cada extrato alergênico pelo laboratório *Indoor Biotechnologies* (Charlottesville VA, USA) através do método enzimaimunoensaio (ELISA - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). A quantidade de *Der p 1* no extrato alergênico de *Dermatophagoides pteronyssinus* na diluição 1:10 foi de 8,38 mcg/mL. A quantidade de *Blo t 5* no extrato alergênico de *Blomia tropicalis* na

diluição 1:10 foi de 46,25 ng/mL. A quantidade de *Phl p 5* no extrato alergênico de *Lolium perenne* na diluição de 1:10 foi de 39,92 mcg/mL. A quantidade de alérgeno para cada extrato alergênico presente em cada diluição está mostrada na tabela 5.

TABELA 5 - QUANTIDADE DE ALÉRGENOS PRINCIPAIS EM CADA EXTRATO ALERGÊNICO NAS RESPECTIVAS DILUIÇÕES UTILIZADAS PARA TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA COM TITULAÇÃO

	<i>D. pteronyssinus</i>	<i>B. tropicalis</i>	<i>Lolium perenne</i>
Diluições	<i>Der p 1</i> (mcg/mL) *	<i>Blo t 5</i> (ng/mL)*	<i>Phl p 5</i> (mcg/mL)*
1:1	83,8	462,5	399,2
1:2	41.9	231.3	199.6
1:4	21	115.6	99.8
1:8	10.5	57.8	49.9
1:16	5.2	28.9	25
1:32	2.6	14.5	12.5
1:64	1.3	7.2	6.2
1:128	0.6	3.6	3.1
1:256	0.3	1.8	1.6
1:512	0.2	0.9	0.8
1:1024	0.1	0.4	0.4

LEGENDA: * Dosagem quantitativa dos alérgenos por enzimaímunoensaio (ELISA), Laboratório *Indoors Biotechnologies*, Charlottesville VA, USA.

3.7 DOSAGEM SÉRICA DE IgE TOTAL

Determinação dos níveis séricos de IgE total por imunofluorescência enzimática (ImunoCAP-Pharmacia) foi obtida de todos os indivíduos que participaram do estudo. Foram considerados alterados os valores acima de 113 UI/mL, conforme recomendação do fabricante (ZETTERSTROM, O.; JOHANSSON, S. G., 1981).

3.8 DOSAGEM SÉRICA DE IgE ESPECÍFICA A ALÉRGENOS

Dosagem sérica dos níveis de IgE-específica para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* ou *Lolium perenne* foi obtida por imunofluorescência enzimática (ImmunoCAP-Phadia) e o resultado apresentado em 6 classes de acordo com a quantidade de alérgeno detectada e recomendação do fabricante (ALLI, M., 1983). Foi considerado positivo qualquer valor acima de 0,35 KU/L para os alérgenos pesquisados. Determinação dos níveis séricos de IgE-específica para os três alérgenos foi realizada nos indivíduos com teste cutâneo alérgico negativo.

3.9 TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS

O teste de provocação conjuntival com alérgenos (TPCA) foi realizado utilizando-se concentrações crescentes de alérgenos diluídas na razão 2 em solução salina fisiológica, que foram preparadas para o teste cutâneo alérgico de leitura imediata com titulação (TCAT), imediatamente antes de cada teste. O alérgeno selecionado para o TPCA foi o mesmo ao qual o indivíduo apresentou reação positiva no TCA.

Com o auxílio de uma micropipeta dosimetrada, 20 microlitros de concentrações crescentes (1:32, 1:16, 1:8, 1:4 e 1:2) do extrato alergênico de ácaros da poeira *Dermatophagoides pteronyssinus* ou *Blomia tropicalis* ou do pólen da gramínea *Lolium perenne* foram instiladas no saco conjuntival do olho direito dos indivíduos testados, em intervalos de 20 minutos, até o aparecimento de prurido e hiperemia conjuntival. Na tabela 6 são mostradas as quantidades de alérgenos principais usadas para cada extrato alergênico durante o TPCA.

TABELA 6 - QUANTIDADE DE ALÉRGENOS PRINCIPAIS EM CADA EXTRATO ALERGÊNICO NAS RESPECTIVAS DILUIÇÕES UTILIZADAS PARA TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL

	<i>D. pteronyssinus</i>	<i>B. tropicalis</i>	<i>Lolium perenne</i>
Diluições	<i>Der p 1</i> (mcg/mL) *	<i>Blo t 5</i> (ng/mL)*	<i>Phl p 5</i> (mcg/mL)*
1:32	2.6	14.5	12.5
1:16	5.2	28.9	25
1:8	10.5	57.8	49.9
1:4	21	115.6	99.8
1:2	41.9	231.3	199.6

LEGENDA: * Dosagem quantitativa dos alérgenos por enzimaímunoensaio (ELISA), Laboratório *Indoors Biotechnologies*, Charlottesville VA, USA.

Teste de provocação conjuntival com alérgenos foi considerado positivo ao desencadear uma reação ocular com escore cumulativo de sinais e sintomas igual ou superior a 5, com pelo menos 2 graus de intensidade em prurido e hiperemia ocular, ao aplicar-se a escala de graduação de sinais e sintomas (tabela 7) estabelecida por *Abelson et al* (1990). O olho testado foi tratado com colírio antialérgico (cloridrato de nafazolina e maleato de feniramina- Alcon) se apresentou reação positiva. Se o escore cumulativo de 5 para os sinais e sintomas oculares não fosse atingido após ser aplicada a maior dose do alérgeno (diluição 1:2), o TPCA foi considerado negativo e não foi comprovada a presença de hiper-reatividade ocular específica ao alérgeno testado (Apêndice 2).

O olho contralateral foi usado como controle e testado com o mesmo volume de diluente. O diluente, uma solução fisiológica fenicada a 0,4% e glicerizada a 50%, foi por sua vez diluído em solução salina fisiológica na razão 2, da mesma forma que os extratos alergênicos. O diluente e os extratos alergênicos (ALK Abelló) para o teste de provocação conjuntival foram gentilmente doados pelo laboratório de extratos FDA Allergenic Ltda (Rio de Janeiro-RJ). Todos os indivíduos que apresentaram sintomas oculares e nasais foram tratados com antihistamínico H1 tópico e/ou oral. Todos os testes foram realizados fora da estação polínica.

O teste de provocação conjuntival foi repetido 7 dias após com a dose de alérgeno que desencadeou a reação conjuntival na primeira visita para confirmar a reprodutibilidade do teste.

TABELA 7 – ESCALA GRADUADA DE SINAIS E SINTOMAS PARA O TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS

Escore	Prurido	Hiperemia	Quemose	Lacrimejamento
0	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum
1	Prurido intermitente	Leve: vasos sanguíneos dilatados	Leve: confirmado com lâmpada de fenda	Leve: olhos levemente molhados
2	Prurido ocular leve e contínuo (consciência constante da sensação de prurido, porém sem desejo de esfregar os olhos)	Moderado: vasos sanguíneos dilatados	Moderada: conjuntiva elevada (visualização evidente – conjuntiva edemaciada - especialmente na área do limbo)	Moderado: rinorréia ocasional
3	Prurido ocular intenso (consciência constante da sensação de prurido porém com desejo de esfregar os olhos)	Grave: vasos sanguíneos numerosos e obviamente dilatados	Grave: abaulamento da conjuntiva	Grave: lágrimas correndo pela face
4	Prurido ocular incapacitante (o indivíduo insiste em esfregar os olhos)	Extremamente grave: vasos sanguíneos numerosos e dilatados, ingurgitados	Não aplicável	Não aplicável

FONTE: Adaptado de ABELSON, M.B.; CHAMBERS, W. A.; SMITH, L. M. In: Arch Ophthalmol 1990; 108: 84-8.

3.10 TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR

O teste de provocação conjuntival hiperosmolar (TPCH) foi realizado com concentrações crescentes de soluções de glicose a 10%, 20%, 30%, 40% e 50%. As soluções de glicose foram preparadas imediatamente antes de cada provocação conjuntival a partir de uma solução de estoque de glicose a 50% em água destilada (Laboratório Halex Istar), diluídas em colírio de carboximetilcelulose (Laboratório Allergan).

Com pipeta dosimetrada, 40 microlitros de solução de glicose foram instilados no saco conjuntival de um dos olhos dos indivíduos testados, iniciando-se com a dose mais baixa (10%) e aumentando a dose progressivamente a cada 10 minutos. Teste de provocação hiperosmolar foi considerado positivo ao desencadear hiperemia conjuntival no olho testado com soluções de glicose, detectando a presença de hiper-reatividade ocular inespecífica. O teste foi interrompido sempre que sintomas apareceram ou até que a concentração mais alta de glicose (50%) tivesse sido aplicada. O tempo e a concentração de glicose em que ocorreu reação positiva ao teste foram registrados na ficha de escore de sinais e sintomas do TPCH (Apêndice 3). O teste de provocação hiperosmolar foi considerado negativo na ausência de reação conjuntival quando a concentração mais alta (solução de glicose a 50%) foi aplicada. O olho contralateral foi usado como controle e testado com o mesmo volume de diluente.

3.11 ANÁLISE DA HIPEREMIA CONJUNTIVAL DURANTE O TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POR FOTOGRAFIA DIGITAL

Fotografias digitais foram obtidas antes e depois de cada teste de provocação hiperosmolar com uma câmera digital Sony, modelo DSC-T20 de 8,1 megapixels. Dois observadores, um médico e um técnico, marcaram na mesma imagem em vermelho o que eles consideraram como hiperemia no olho testado com soluções seriadas e crescentes de glicose, usando a ferramenta pincel padrão do programa de processamento de imagem GIMP 2.6.5 (disponível no endereço

eletrônico: <http://www.gimp.org>). Os valores RGB para a cor vermelha e azul e o tamanho do pincel foram usados nas configurações padrões fornecidas pelo programa. Cada observador estava “cego” em relação ao outro, marcando as imagens em locais e momentos diferentes. O olho contralateral recebeu somente o diluente e serviu de controle para o olho testado. A área total do olho controle foi marcada na cor azul. Em cada imagem, o número de pontos vermelhos do olho afetado foi comparado com o número de pontos azuis do olho controle.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos no estudo foram expressos por frequências e percentuais ou por médias e desvios padrões. Para a comparação de dois grupos em relação a variáveis dicotômicas, foi usado o teste exato de Fisher. Para amostras independentes, na comparação de dois grupos, utilizou-se o teste *t* de Student. Para correlação entre duas variáveis quantitativas foi usado o coeficiente de correlação de Pearson (*r*) e testada sua significância pelo teste *t* de Student. Teste de concordância kappa foi usado para comparar os resultados da 1º e da 2º provocação conjuntival com alérgenos. Intervalos de 95% de confiança foram construídos para os percentuais de respostas. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram organizados em planilha *Excel* e, para a análise estatística, foi usado o programa computacional *Statistica* 6.0.

4 RESULTADOS

4.1 TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS

Oitenta e sete indivíduos foram selecionados para o estudo. Dois indivíduos foram excluídos da amostra por reagirem com ardência e hiperemia moderada aos diluentes, um durante teste de provocação conjuntival hiperosmolar e outro durante teste de provocação conjuntival com alérgenos. Dos oitenta e cinco indivíduos restantes, 56 foram classificados como alérgicos (29 ± 11.4 anos) e 29 (34 ± 10.8 anos) como não alérgicos. No grupo alérgico, a proporção de mulheres para homens foi 62%:38% e no grupo controle foi 86%:14%.

O diagnóstico clínico de rinoconjuntivite foi mais frequente nos indivíduos alérgicos (73%) do que nos controles não alérgicos (10%). Os sintomas de rinite ou rinoconjuntivite eram de natureza perene em 32% (18/56) dos indivíduos alérgicos, perenes com exacerbação em 50% (28/56) e sazonais em 18% (10/56). Das trinta provocações conjuntivais com *Lolium perenne*, pólen foi referido como fator desencadeante de sintomas nasais e oculares em 21. Das cinquenta e duas provocações conjuntivais com ácaros da poeira, pó foi indicado como fator desencadeante de sintomas em todas. História familiar alérgica estava presente em 91% (51/56) dos indivíduos alérgicos.

No grupo alérgico, prurido ocular foi relatado por 91% dos indivíduos, hiperemia conjuntival por 57% e lacrimejamento por 39%. Lacrimejamento foi o sintoma mais freqüentemente informado pelos indivíduos não alérgicos (31%), seguido por hiperemia conjuntival (27%) e prurido ocular (21%). Prurido foi o único sintoma ocular que se correlacionou com o diagnóstico clínico de conjuntivite alérgica ($p < 0.0001$).

As características clínicas e demográficas dos sujeitos que participaram do estudo são mostradas na tabela 8.

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO (TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS)

	Alérgicos	Não Alérgicos	Total
n	56	29	85
Idade (anos)			
Média	29 ± 11.4	34 ± 10.8	31,5
Variação	(12-50)	(13-50)	(12-50)
Sexo (n)			
Feminino/Masculino	35/21	25/4	60/25
Diagnóstico			
Rinoconjuntivite (%)	41 (73)	3 (10)	44 (52)
Asma (%)	12 (21)	3 (10)	15 (18)
Sem sintomas (%)	0	8 (32)	8 (13)
IgE total (n=80)			
>113 U/ml	29	3	32
<113 U/ml	22	26	48
S-IgE (n=162)			
<i>Dp</i>	21	0	21
<i>Bt</i>	22	0	22
<i>Lp</i>	23	0	23
<0.35 kU/L	9	87	96

LEGENDA: S-IgE: IgE sérica-específica. *Dp*: *D.pteronyssinus*; *Bt*: *B. tropicalis*; *Lp*: *L. perenne*.

Níveis séricos de IgE total foram determinados em 51/56 (91%) indivíduos alérgicos (média geométrica: 286 UI/mL, variação de 10.5 a 3.780 UI/mL) e nos 29 (100%) indivíduos não alérgicos (média geométrica: 56 UI/mL, variação de 4.7 a 169 UI/mL). Valores alterados de IgE total (>113 UI/mL) foram encontrados em 57% (29/51) dos indivíduos alérgicos e em 10% (3/29) dos indivíduos não alérgicos (Tabela 9).

TABELA 9 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS

IgE TOTAL	ALÉRGICOS (n=51)	NÃO ALÉRGICOS (n=29)
> 113 UI/mL	29	3
< 113 UI/mL	22	26
NR	5	0

LEGENDA: IgE TOTAL: Anticorpo da classe IgE; NR: não realizado.

Anticorpos IgE séricos específicos aos alérgenos testados foram detectados em 91% (51/56) dos indivíduos alérgicos; sete dosagens de classe 1, quinze de classe 2 e as quarenta e quatro restantes igual ou maior do que classe 3 conforme a tabela 6. A determinação dos níveis de anticorpos IgE específicos foi negativa em nove indivíduos e não realizada em outros sete (Tabela 10).

TABELA 10 – CLASSES DE IgE SÉRICA ESPECÍFICA POR ALÉRGENO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS

S-IgE (n=75)	DP (n=24)	BT (n=23)	LP (n=28)
CLASSE 0	3	1	5
CLASSE 1	4	1	2
CLASSE 2	5	6	4
CLASSE 3	6	10	10
CLASSE 4	2	0	5
CLASSE 5	1	4	2
CLASSE 6	3	1	0
NR	2	3	2

LEGENDA: S-IgE: IgE sérica específica a alérgeno; NR: não realizada.

Sensibilização a ácaros da poeira pelo teste cutâneo alérgico ocorreu em 41% (23/56) do grupo alérgico, a pólen de gramíneas em 23% (13/56) e a ácaros e a pólen em 36% (20/56). O perfil de sensibilização alérgica por teste cutâneo alérgico está mostrado na tabela 11.

TABELA 11 – PERFIL DE SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA POR TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO NOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS

TCA	ALÉRGENOS TESTADOS						
	<i>Dp</i>	<i>Bt</i>	<i>Lp</i>	<i>Dp+Lp</i>	<i>Bt+Lp</i>	<i>Dp+Bt</i>	<i>Dp+Bt+Lp</i>
ALÉRGICOS (n=56)	1	2	13	2	1	20	17

LEGENDA: TCA: teste cutâneo alérgico de leitura imediata; *Dp*: *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Bt*: *Blomia tropicalis*; *Lp*: *Lolium perenne*.

Nenhuma sensibilização alérgica foi encontrada nos indivíduos controles não alérgicos através do teste cutâneo alérgico ou pela detecção no soro de IgE-específica aos três alérgenos testados.

A provocação conjuntival com alérgenos (Figura 1) desencadeou prurido ocular e periocular a partir do primeiro minuto (média de 3.5 ± 1.2 minutos; mediana 4 minutos), sendo máximo em 10 a 15 minutos e desaparecendo rapidamente após o uso de antihistamínico H1 tópico ocular. Hiperemia conjuntival ocorreu associada com prurido a partir do primeiro minuto (média de 6.2 ± 1.6 minutos; mediana 6 minutos), com pico de intensidade entre 15 a 20 minutos. Na maioria das provocações conjuntivais, hiperemia, quemose e lacrimejamento foram de intensidade leve a moderada mesmo com doses altas de alérgenos. O escore médio para prurido durante TPCA positivo no grupo alérgico foi 2.2 ± 0.52 ; para hiperemia conjuntival foi 1.9 ± 0.55 ; para quemose foi 0.8 ± 0.97 e para lacrimejamento foi 1.6 ± 0.58 (Figura 2).

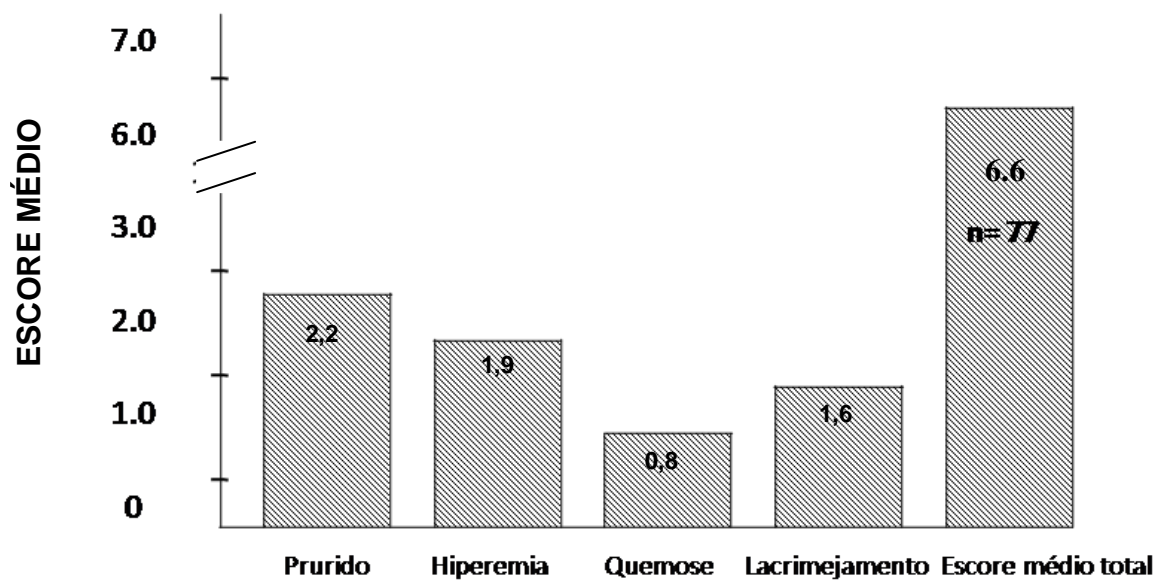
FIGURA 1 – VISUALIZAÇÃO FOTOGRÁFICA DE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENO DE LOLIUM PERENNE POSITIVO



OLHO PROVOCADO
(*L. perenne*)
Diluição: 1:32
Escore cumulativo: 9

OLHO CONTROLE
(diluyente)
Diluição: 1:32
Escore cumulativo: 0

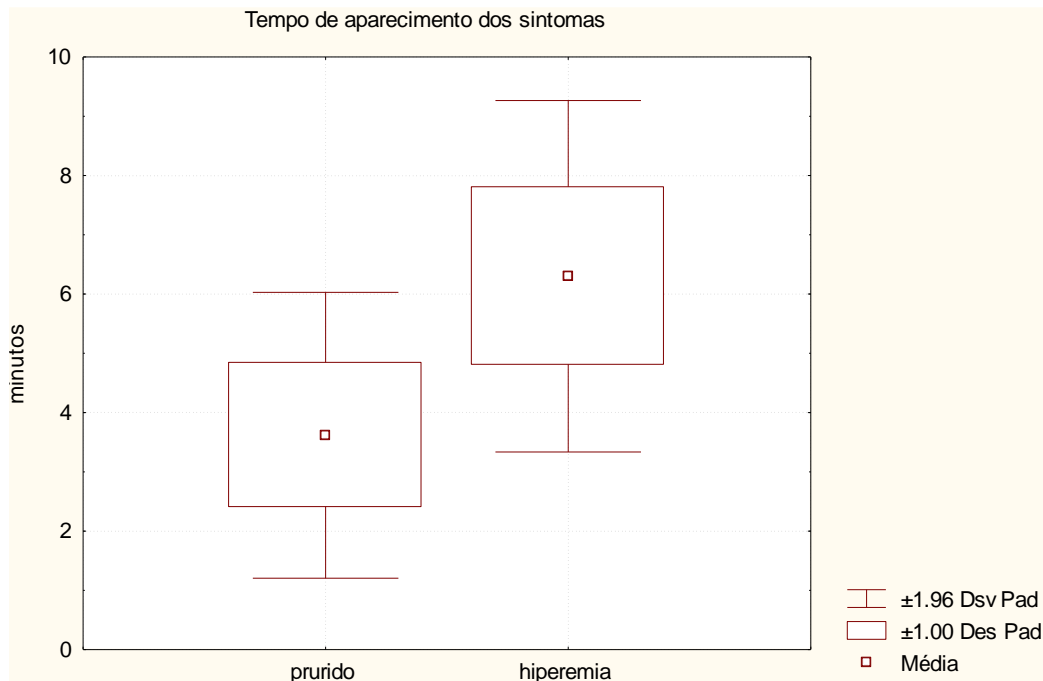
FIGURA 2 – ESCORE MÉDIO TOTAL E INDIVIDUAL DE SINTOMAS DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL POSITIVO



O escore cumulativo médio dos sinais e sintomas de 77 testes de provocação conjuntival positivos foi 6.6. O escore cumulativo médio dos sinais e sintomas de 25 provocações oculares positivas para *Dermatophagoides pteronyssinus* foi 6.1; para 24 indivíduos sensíveis a *Blomia tropicalis* foi 6.6 e para 28 sensíveis a *Lolium perenne* foi 6.5. Referências fotográficas para graduação da intensidade de hiperemia conjuntival e quemose durante teste de provocação conjuntival com alérgenos são mostradas nos anexos 6, 7 e 8, respectivamente. Comparação entre as medidas dos escores de prurido, hiperemia, quemose, lacrimejamento e edema palpebral pela análise da variância mostrou diferença significativa entre os escores médios dos sintomas ($p < 0.001$), indicando que os indivíduos não reagem de maneira uniforme no teste de provocação conjuntival.

Prurido espontâneo antes do aparecimento de hiperemia conjuntival foi relatado pelos indivíduos alérgicos em 66% (51/77) dos testes de provocação conjuntival positivos. Em 27 destes testes (53%), hiperemia conjuntival associada com prurido (TPCA positivo com escore cumulativo de sinais e sintomas ≥ 5) ocorreu com uma concentração maior de alérgeno e em 24 (47%), com duas concentrações maiores de alérgenos. Em 34% (26/77) dos testes oculares positivos, prurido ocorreu simultaneamente com a hiperemia conjuntival. Prurido esteve associado com 96% dos testes de provocação conjuntival positivos ($p < 0.001$) e foi o sintoma mais precoce da reação ocular ao alérgeno (Figura 3).

FIGURA 3 – TEMPO DE APARECIMENTO DO PRURIDO E DA HIPEREMIA DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS



Dos 82 testes de provocação conjuntival realizados nos indivíduos alérgicos, 77 (94%) foram positivos ao mesmo alérgeno que apresentou reatividade na pele e 5 (6%) foram negativos. Reação positiva ao teste de provocação conjuntival foi encontrada em 25/26 (96%) indivíduos com teste cutâneo alérgico positivo a *Dermatophagoides pteronyssinus*; em 24/26 (92%) indivíduos com teste cutâneo alérgico positivo a *Blomia tropicalis* e em 17/18 (93%) indivíduos com teste cutâneo alérgico positivo a *Lolium perenne*.

Dos cinco casos de provocações oculares negativas, 2 apresentaram teste cutâneo positivo para *Lolium perenne* e dosagem sérica de IgE-específica negativa ao alérgeno. Não havia história de sintomas desencadeados por polens. Um indivíduo sensível a ácaros da poeira por teste cutâneo apresentou teste de provocação conjuntival positivo a uma das espécies de ácaros e negativo a outra, apesar de níveis elevados de IgE-específica a ambos os alérgenos. Em outro indivíduo sensível a *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*, o teste de

provocação conjuntival foi positivo para *Blomia tropicalis* e negativo para *Dermatophagoides pteronyssinus*. Não foram determinados os níveis de IgE-específica aos alérgenos neste caso. Outro caso sensível exclusivamente a *Blomia tropicalis* por teste cutâneo alérgico e nível elevado de IgE-específica a *Bt* apresentou provocação ocular negativa. Nestes 3 casos de indivíduos sensíveis a ácaros da poeira, prurido ocular não foi referido como sintoma desencadeado pelo contato com poeira.

Nenhum teste de provocação conjuntival positivo foi encontrado no grupo controle. Houve associação significativa entre teste cutâneo alérgico e teste de provocação conjuntival positivos ao mesmo alérgeno ($p < 0.0001$), independente do alérgeno testado (Tabela 12). A sensibilidade do teste de provocação conjuntival com alérgenos foi 94% e a especificidade foi 85%.

TABELA 12 – TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS EM INDIVÍDUOS COM TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO POSITIVO

TCA (n=56)	TPCA (n=82)	
	Positivo	Negativo
POSITIVO	77	5
NEGATIVO	0	29

LEGENDA: TCA: teste cutâneo alérgico de leitura imediata; TPCA: teste de provocação conjuntival com alérgenos. Teste Exato de Fisher, $p < 0.0001$.

Reatividade cutânea (TCAT) e conjuntival (TPCA) ao mesmo alérgeno foi demonstrada em indivíduos sensíveis após provocação com uma dose relevante do alérgeno (Figura 4).

FIGURA 4 – VISUALIZAÇÃO FOTOGRÁFICA DE TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO DE LEITURA IMEDIATA COM TITULAÇÃO (TCAT) E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL (TPCA) COM ALÉRGENO DE *BLOMIA TROPICALIS*

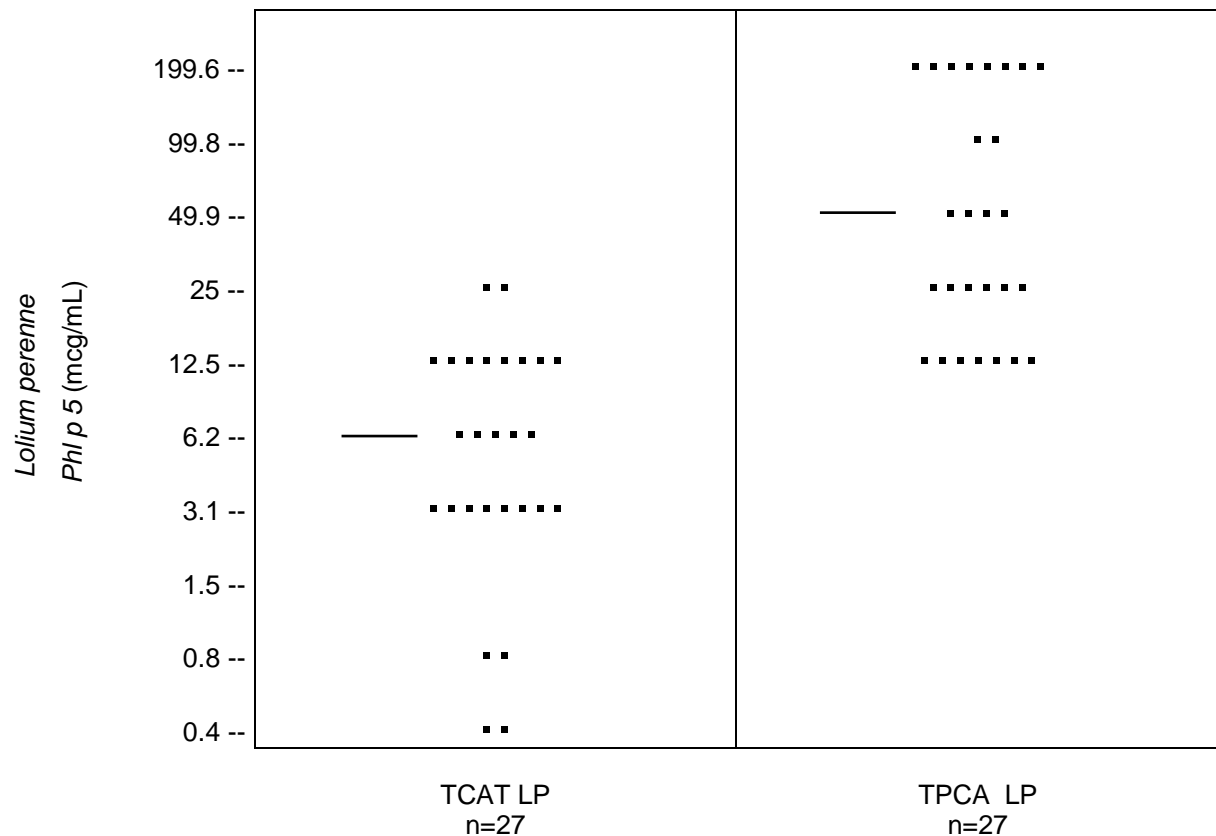


TCAT (Bt)

TPCA (*Bt*)

As reações iniciaram-se nos primeiros 5 minutos, com pico ao redor de 10 a 15 minutos. Nos indivíduos sensíveis a *Lolium perenne*, a quantidade relevante de alérgeno (dose limiar) necessária para desencadear reação cutânea com pápula de diâmetro médio maior ou igual a 3mm variou de 0.4 a 25 mcg/mL de *Phl p 5*. Por outro lado, a dose limiar de *Lolium perenne* necessária para desencadear reação conjuntival com escore cumulativo médio de sinais e sintomas oculares maior ou igual a 5 variou de 12.5 a 200 mcg/mL de *Phl p 5* (Figura 5). Quando comparadas, a dose limiar de alérgeno de *Lolium perenne* para desencadear uma resposta conjuntival positiva foi maior do que aquela necessária para desencadear uma resposta positiva na pele ao mesmo alérgeno.

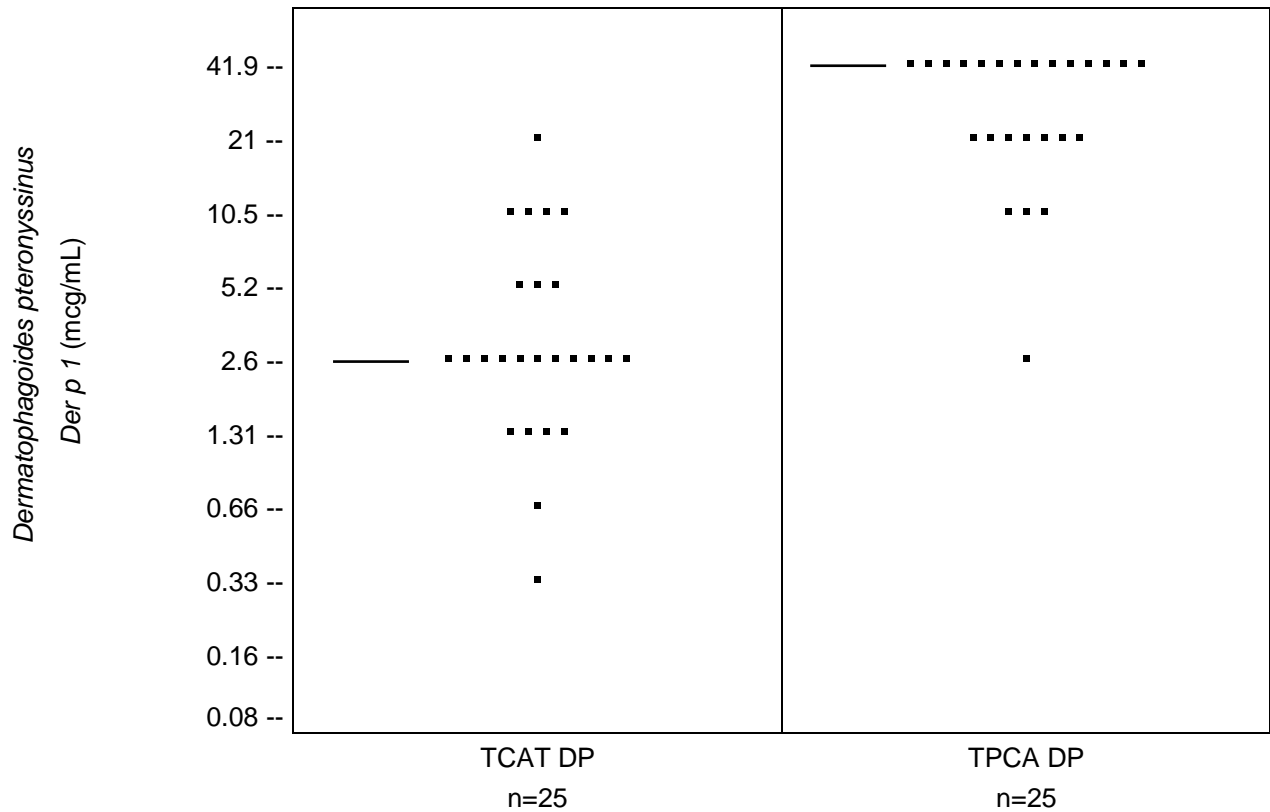
FIGURA 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS PELA DOSE LIMIAR DE ALÉRGENO DE *LOLIUM PERENNE* PARA INDUZIR REAÇÃO POSITIVA NA PELE (TCAT) E NO OLHO (TPCA)



LEGENDA: TCAT: teste cutâneo de leitura imediata com titulação; TPCA: teste de provocação conjuntival com alérgenos. A barra horizontal refere-se à mediana dos valores de *Phl p 5*.

Nos indivíduos sensíveis a *Dermatophagoides pteronyssinus*, a dose limiar de alérgeno necessária para desencadear reação cutânea com pápula de diâmetro médio maior ou igual a 3mm variou de 0.3 a 21 mcg/mL de *Der p 1* e para desencadear reação conjuntival com escore cumulativo médio de sinais e sintomas oculares maior ou igual a 5 variou de 2.6 a 42 mcg/mL de *Der p 1* (Figura 6). Quando comparadas, a quantidade de alérgeno de *Dermatophagoides pteronyssinus* para desencadear uma resposta conjuntival moderada foi maior do que aquela necessária para desencadear uma resposta positiva na pele ao mesmo alérgeno.

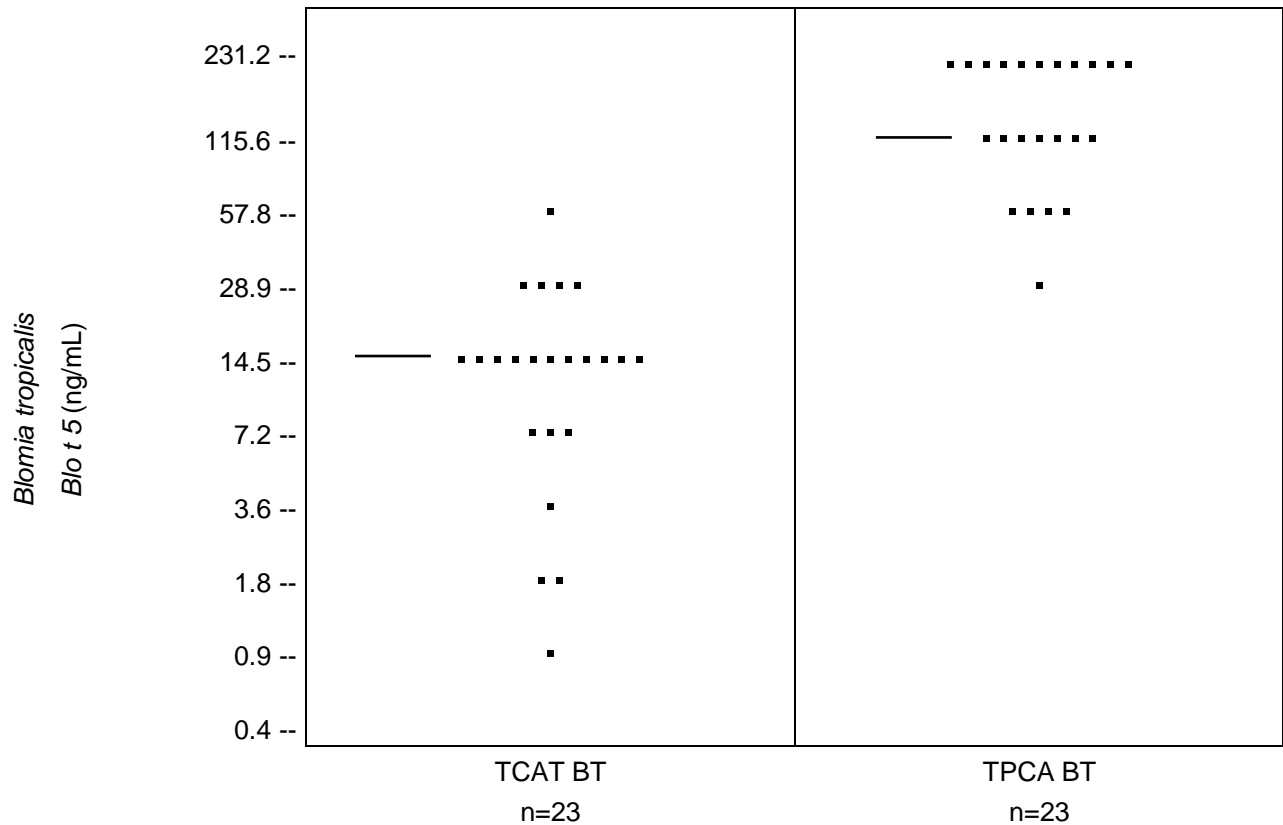
FIGURA 6 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS PELA DOSE LIMIAR DE ALÉRGENO DE DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS PARA INDUZIR REAÇÃO POSITIVA NA PELE (TCAT) E NO OLHO (TPCA)



LEGENDA: TCAT: teste cutâneo de leitura imediata com titulação; TPCA: teste de provocação conjuntival com alérgenos. A barra horizontal refere-se à mediana dos valores de *Der p 1*.

Nos indivíduos sensíveis a *Blomia tropicalis*, a dose limiar de alérgeno necessária para desencadear reação cutânea com pápula de diâmetro médio maior ou igual a 3mm variou de 0.9 a 57.9 ng/mL de *Blo t 5* e para desencadear reação conjuntival moderada com escore cumulativo médio de sinais e sintomas oculares maior ou igual a 5 variou de 28.9 a 231.2 ng/mL de *Blo t 5* (Figura 7). Quando comparadas, a quantidade de alérgeno de *Blomia tropicalis* para desencadear uma resposta conjuntival moderada foi maior do que aquela necessária para desencadear uma resposta positiva na pele ao mesmo alérgeno.

FIGURA 7 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS PELA DOSE LIMIAR DE ALÉRGENO DE *BLOMIA TROPICALIS* PARA INDUZIR REAÇÃO POSITIVA NA PELE (TCAT) E NO OLHO (TPCA)



LEGENDA: TCAT: teste cutâneo de leitura imediata com titulação; TPCA: teste de provocação conjuntival com alérgenos. A barra horizontal refere-se à mediana dos valores de *Blo t 5*.

De maneira geral, das 58 provocações oculares realizadas com alérgenos, 76% (62/82) reagiram nas concentrações 1:8 a 1:2 enquanto 85% (70/82) das provocações cutâneas com doses seriadas de alérgenos (TCAT) reagiram nas concentrações 1:1024 a 1:16 (tabela 13).

TABELA 13 – MENORES DILUIÇÕES DOS ALÉRGENOS QUE CAUSARAM TESTES POSITIVOS CUTÂNEOS E CONJUNTIVAIS

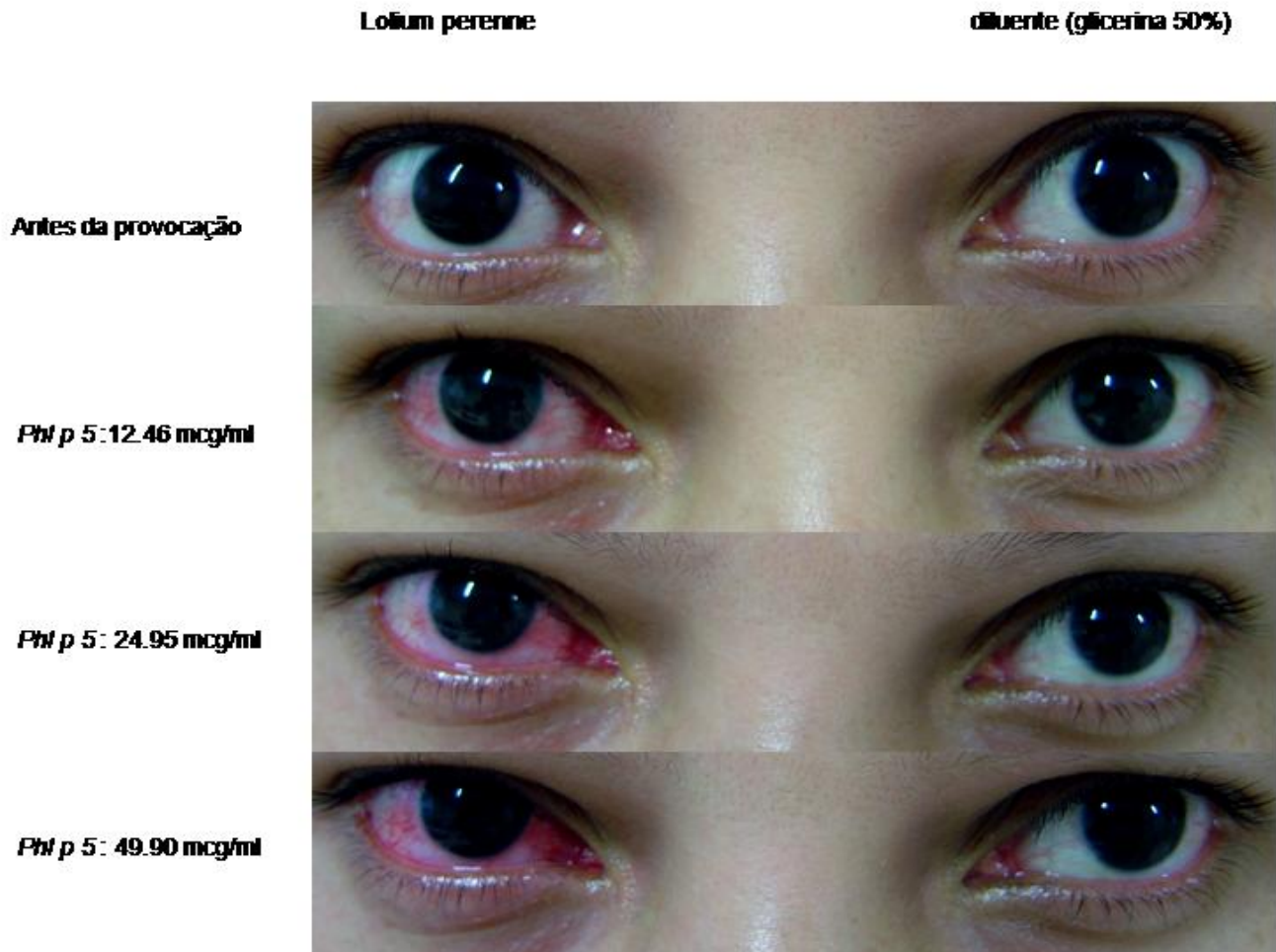
TCAT (n=82)	TPCA (n=82)						TOTAL
	1:32	1:16	1:8	1:4	1:2	neg	
1:1024	1	1					2
1:512	2			1			3
1:256	1			2			3
1:128	3	5	2				10
1:64	1	1	5	3	2		12
1:32			3	8	19		30
1:16			1	1	7	1	10
1:8				1	4	3	8
1:4					1		1
1:2							0
neg					2	1	3
TOTAL	8	7	11	16	35	5	82

LEGENDA: TCAT: teste cutâneo alérgico de leitura imediata com titulação; TPCA: teste de provocação conjuntival com alérgenos. Coeficiente de correlação de Spearman, $r=0.75$, $p<0.0001$.

Assim, a dose de alérgeno necessária para desencadear uma resposta positiva na pele é menor do que a necessária para desencadear uma resposta positiva no olho (coeficiente de correlação de Spearman, $r=0.75$, $p<0.0001$).

Em um mesmo indivíduo, a intensidade dos sintomas tendeu a ser progressiva, à medida que doses maiores de alérgeno foram aplicadas no olho, como mostrado na figura 8.

FIGURA 8 – PROGRESSÃO DA HIPEREMIA CONJUNTIVAL COM DOSES CRESCENTES DE ALÉRGENO DURANTE O TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENO EM UM MESMO SUJEITO



Nos indivíduos alérgicos, nível elevado de IgE sérica específica ao mesmo alérgico testado no TPCA foi detectado em 64 TPCA positivos e em 2 TPCA negativos. Cinco indivíduos alérgicos (TCA positivo) não apresentaram níveis séricos detectáveis de IgE-específica ao alérgeno, que reagiu positivamente a provocação conjuntival específica (Tabela 14). Houve associação significativa entre IgE sérica específica ao alérgeno e TPCA positivo ao mesmo alérgeno ($p < 0.001$).

TABELA 14 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE ESPECÍFICA A ALÉRGENOS E TPCA NOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS

S-IgE	TPCA	
	POSITIVO	NEGATIVO
POSITIVO	64	2
NEGATIVO	7	31

LEGENDA: S-IgE: níveis séricos de IgE específica a alérgenos; TPCA: teste de provocação conjuntival com alérgenos. Teste Exato de Fisher, $p < 0.0001$.

De 71 provocações oculares positivas a alérgenos, os níveis séricos de IgE total estavam elevados ($>113\text{UI/mL}$) em 48 destas provocações, e normais ($<113\text{UI/mL}$) em 23. Estes dados são mostrados na tabela 15. Níveis séricos elevados de IgE total foram encontrados em 3 controles não alérgicos. Houve associação significativa entre os níveis séricos elevados de IgE total e teste de provocação conjuntival positivo ($p < 0.0001$) nos indivíduos alérgicos em relação aos controles.

TABELA 15 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS NOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS

IgE TOTAL	TPCA (n=75)	
	POSITIVO	NEGATIVO
$>113\text{UI/mL}$	48	2
$<113\text{UI/mL}$	23	2

LEGENDA: IgE: níveis de IgE total sérica; TPCA: teste de provocação conjuntival a alérgenos. Teste Exato de Fisher, $p < 0.0001$.

Níveis séricos elevados de IgE total foram encontrados em 63% (13/21) dos indivíduos sensíveis a ácaros da poeira e em um de 12 indivíduos sensíveis exclusivamente a pólen de gramínea, com 20 testes de provocação conjuntival positivos aos alérgenos de ácaros e 1 ao pólen, respectivamente. No grupo do pólen (n=12), 11 indivíduos tiveram testes de provocação conjuntival positivos associados com níveis normais de IgE total e no grupo dos ácaros (n=21), 8 indivíduos com

níveis séricos normais de IgE total apresentaram 9 provocações oculares positivas e 2 negativas. Nos indivíduos sensíveis a ácaros da poeira, níveis elevados de IgE total foram preditivos de provocação conjuntival positiva para os alérgenos ($p < 0.0001$), o que não ocorreu no grupo do pólen, uma vez que a maioria dos indivíduos sensíveis a pólen apresentaram teste de provocação conjuntival positivo com níveis séricos normais de IgE. Total (Tabela 16).

TABELA 16 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL EM INDIVÍDUOS SENSÍVEIS A ÁCAROS DA POEIRA E A PÓLEN DE GRAMÍNEA

TPCA	TCA positivo ÁCAROS (n=21)		TCA positivo PÓLEN (n=12)	
	IgE >113 UI/mL	IgE < 113 UI/mL	IgE >113 UI/mL	IgE < 113 UI/mL
POSITIVO	20	9	1	11
NEGATIVO	0	2	0	0

LEGENDA: ÁCAROS: teste cutâneo alérgico positivo para *Dermatophagoides pteronyssinus* ou *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* ou *Blomia tropicalis*; PÓLEN: teste cutâneo alérgico positivo para *Lolium perenne*.

Sintomas nasais leves (prurido, obstrução, coriza e espirros) foram freqüentes com testes de provocação conjuntival positivos, sendo registrados em 88% (68/77) das provocações oculares positivas no grupo alérgico e ausentes em 12% (9/77). Em geral, os sintomas foram autolimitados, sem necessidade de tratamento com anti-histamínicos H1. No grupo controle, espirros e coriza foram observados em 4 provocações oculares negativas aos alérgenos testados.

Edema de pálpebra inferior de intensidade leve a moderada foi observado em 53% (41/77) das provocações oculares positivas. Um indivíduo sensível a *Lolium perenne* apresentou edema peri-orbital intenso no olho provocado com o alérgeno com duração de 48 horas, necessitando tratamento oral com corticosteróide e antihistamínico H1. Em outros dois indivíduos sensíveis a *Lp*, edema moderado de pálpebra inferior ocorreu com teste de provocação conjuntival positivo, com duração de 3 horas mesmo após tratamento tópico e oral com anti-histamínicos H1. Um indivíduo asmático sensível a *Blomia tropicalis* desenvolveu sibilância e dispnéia moderada com teste de provocação conjuntival positivo ao alérgeno, sendo tratado

com beta2-agonista de ação rápida (salbutamol aerossol) e corticosteróide e anti-histamínicos H1 orais.

Sessenta e três testes de provocação conjuntival foram repetidos com o mesmo alérgeno uma semana após a primeira provocação ocular, sendo reprodutíveis em 49 (78%) indivíduos alérgicos com a mesma dose de alérgeno que desencadeou reação ocular positiva na primeira provocação, e em 13 (21%) com uma dose imediatamente superior. Um indivíduo não reagiu à segunda provocação ocular. O grau de concordância entre as doses de alérgenos necessárias para desencadear uma reação ocular positiva entre o 1º TPCA e o 2º TPCA foi 0.69 (teste de concordância de Cohen-kappa).

4.2 TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR

Sessenta e três indivíduos da amostra original, 38 alérgicos (idade média: 31.4 anos) e 25 (idade média: 34.4 anos) não alérgicos foram testados para hiper-reatividade ocular inespecífica com soluções seriadas de glicose. No grupo alérgico, a proporção de mulheres para homens foi 60.5%:39.5% e no grupo controle foi 84%:16%.

O diagnóstico clínico de rinoconjuntivite foi mais frequente nos indivíduos alérgicos (71%) do que nos controles não alérgicos (8%). Os sintomas de rinite ou rinoconjuntivite eram de natureza perene em 34% (13/38) dos indivíduos alérgicos, perenes com exacerbação em 50% (19/38) e sazonais em 16% (6/38). No grupo alérgico, prurido ocular foi relatado por 84% dos indivíduos, hiperemia conjuntival por 47,4% e lacrimejamento por 31,5%. Lacrimejamento foi o sintoma mais freqüentemente informado pelos indivíduos não alérgicos (36%), seguido por hiperemia conjuntival (24%) e prurido ocular (24%). Prurido foi o único sintoma ocular que se correlacionou com o diagnóstico clínico de conjuntivite alérgica ($p < 0.0001$).

Setenta e três por cento de todos os indivíduos (46/63) relataram sintomas oculares após a exposição a fatores desencadeantes ambientais inespecíficos, 76% eram alérgicos (35/46) e 24% (11/46) não alérgicos. O grupo alérgico apresentou IO médio de 3.1 (variação de 0-6) e no grupo não alérgico, o IO médio foi 2.3 (variação de 0-5).

As características clínicas e demográficas da população do estudo são mostradas na tabela 17.

TABELA 17 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO (TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR)

	Alérgicos	Não Alérgicos	Total
n	38	25	63
Idade (anos)			
Média	31,4	34,4	32,9
Variação	(12-49)	(18-50)	(12-50)
Sexo (n)			
Feminino/Masculino	23/15	21/4	44/19
Diagnóstico			
Rinoconjuntivite (%)	27 (71)	2 (8)	29 (46)
Asma (%)	8 (21)	3 (12)	11 (17)
Sem sintomas (%)	0	8 (32)	8 (13)
IgE total (n=61)			
>113 U/ml	19	2	21
<113 U/ml	17	23	40
S-IgE (n=133)			
<i>Dp</i>	19	0	19
<i>Bt</i>	18	0	18
<i>Lp</i>	18	0	18
<0.35 kU/L	3	75	78
Índice de irritação ocular (IO)	35	11	46
IO médio	3,1 (0-6)	2.3 (0-5)	2,7 (0-6)

LEGENDA: S-IgE: IgE sérica-específica. *Dp*: *D.pteronyssinus*; *Bt*: *B. tropicalis*; *Lp*: *L. perenne*. IO: Índice de irritação ocular calculado somando-se o número de fatores desencadeantes ambientais inespecíficos (vento, claridade, ar frio, ar quente, fumaça, pó e odores) informados pelos indivíduos, quando questionados se algum desses fatores causava sintomas oculares, particularmente olho vermelho. Variação: 0-8.

Níveis séricos de IgE total foram determinados em 36/38 (95%) indivíduos alérgicos (média geométrica: 328,4 UI/mL) e nos 25 (100%) indivíduos não alérgicos (média geométrica: 18,9 UI/mL). Valores elevados de IgE total (> 113 UI/mL) foram encontrados em 50% (19/38) dos indivíduos alérgicos e em 8% (2/25) dos indivíduos não alérgicos (Tabela 18).

TABELA 18 – NÍVEIS SÉRICOS DE IgE TOTAL EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS

IgE TOTAL	ALÉRGICOS (n=38)	NÃO ALÉRGICOS (n=25)
> 113 UI/ml	19	2
< 113 UI/ml	17	23
NR	2	0

LEGENDA: IgE TOTAL: Anticorpo da classe IgE.

IgE sérica específica a um dos alérgenos testados foi detectada em 94% (34/36) dos indivíduos alérgicos; cinco dosagens de classe 1, 13 de classe 2 e as trinta e quatro restantes igual ou maior do que classe 3 conforme a tabela 19. A determinação dos níveis de anticorpos IgE específicos foi negativa em três indivíduos e não realizada em outros dois.

TABELA 19 – CLASSES DE IgE SÉRICA ESPECÍFICA POR ALÉRGENO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS

S-IgE (n=55)	DP (n=19)	BT (n=18)	LP (n=18)
CLASSE 0	2	0	1
CLASSE 1	4	1	0
CLASSE 2	5	4	4
CLASSE 3	2	8	8
CLASSE 4	2	0	3
CLASSE 5	1	4	2
CLASSE 6	3	1	0
NR	1	2	0

LEGENDA: S-IgE: IgE sérica específica a alérgeno; NR: não realizada.

Sensibilização a ácaros da poeira pelo teste cutâneo alérgico ocorreu em 53% (20/38) do grupo alérgico, a pólen de gramíneas em 18% (7/38) e a ácaros e a pólen em 29% (11/38). O perfil de sensibilização alérgica por teste cutâneo alérgico está mostrado na tabela 20.

TABELA 20 – PERFIL DE SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA POR TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO NOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS

ALÉRGENOS TESTADOS							
TCA	<i>Dp</i>	<i>Bt</i>	<i>Lp</i>	<i>Dp+Lp</i>	<i>Bt+Lp</i>	<i>Dp+Bt</i>	<i>Dp+Bt+Lp</i>
ALÉRGICOS (n=38)	0	2	7	2	1	18	8

LEGENDA: TCA: teste cutâneo alérgico de leitura imediata; *Dp*: *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Bt*: *Blomia tropicalis*; *Lp*: *Lolium perenne*.

O teste de provocação conjuntival com uma solução hiperosmolar de glicose (TPCH) induziu hiperemia conjuntival dentro de 2-4 minutos, associado com prurido leve e/ou ardência em 87% (33/38) dos indivíduos alérgicos (Figura 9) e em 16% (4/25) dos controles não alérgicos (Figura 10). A reação foi autolimitada, com pico em 5 minutos, e resolução espontânea e gradual em até 10 minutos. Não houve necessidade de tratamento para nenhum indivíduo testado. Gosto adocicado foi relatado por 8 (13%) indivíduos durante as 63 provocações oculares com soluções de glicose realizadas.

FIGURA 9 – TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POSITIVO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS



Solução de glicose a 40%



Solução de glicose a 50%

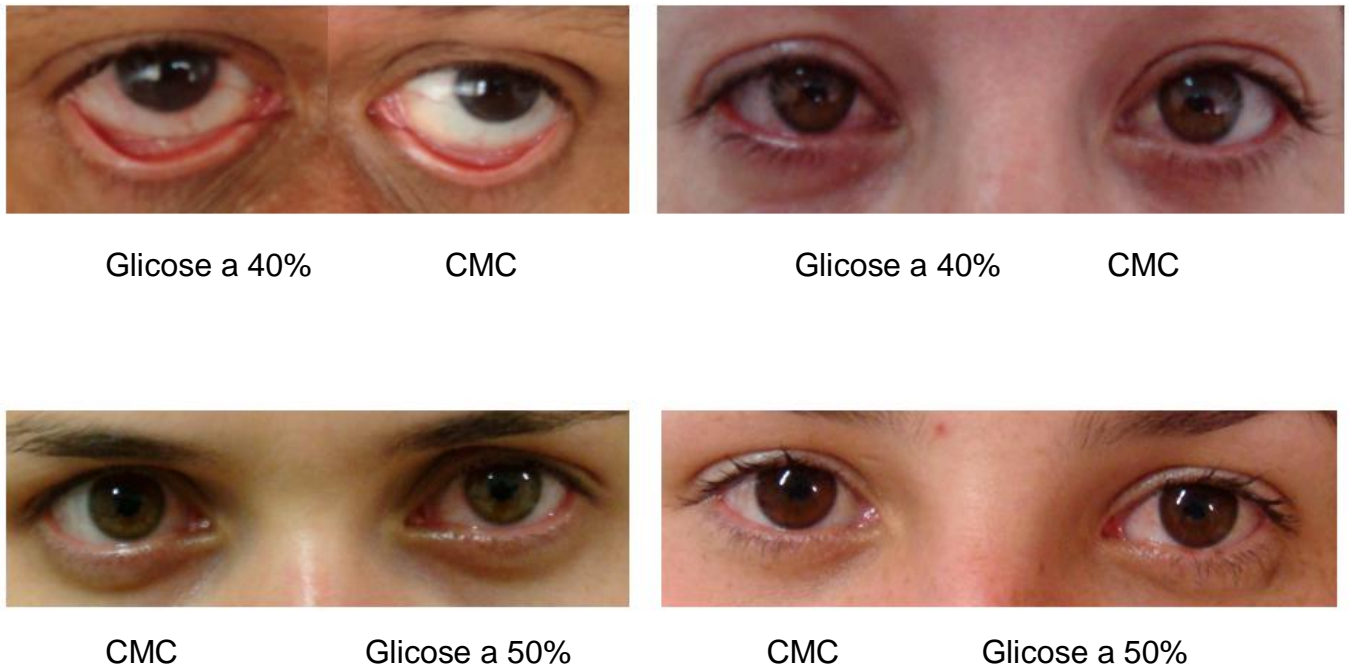


OLHO PROVOCADO
Solução de glicose a 30%

OLHO CONTROLE
CMC

LEGENDA: CMC: colírio de carboximetilcelulose a 0.05%

FIGURA 10 – TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POSITIVO EM CONTROLES NÃO ALÉRGICOS



LEGENDA: CMC: colírio de carboximetilcelulose a 0.05%

A sensibilidade do teste de provocação conjuntival hiperosmolar foi 87% e a especificidade foi 84%. Prurido ocular foi associado com 82% (27/33) dos testes de provocação conjuntival hiperosmolar positivos, mas não apresentou um alto valor preditivo positivo uma vez que os cinco indivíduos alérgicos com teste de provocação conjuntival hiperosmolar negativo também relataram o sintoma ($p>0.05$). Apenas um indivíduo alérgico queixou-se de cefaléia leve após um teste positivo com duração de 2 horas.

Teste de provocação conjuntival hiperosmolar foi positivo em 35 (95%) indivíduos com IO positivo e em dois (5%) indivíduos com IO negativo (Tabela 21). Entre os quatro indivíduos controles não alérgicos que reagiram positivamente ao TPCH, três (75%) apresentaram IO positivo. Indivíduos com IO alto (5-8) tiveram chance maior de apresentar teste de provocação conjuntival hiperosmolar positivo ($p<0.03$) enquanto indivíduos com IO negativo tiveram chance maior de não reagir a provocação conjuntival com glicose ($p<0.00001$).

TABELA 21 – FATORES DESENCADEANTES AMBIENTAIS INESPECÍFICOS E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR

Indivíduos alérgicos e não alérgicos (N=63)				
IO	TPCH positivo (n=37)		TPCH negativo (n=26)	
0	2		15	*p<0.00001
1-2	13		6	NS
3-4	16		5	NS
5-8	6		0	*p<0.03

LEGENDA: IO: Índice de irritação ocular calculado somando-se o número de fatores desencadeantes ambientais inespecíficos (vento, claridade, ar frio, ar quente, fumaça, pó e odores) informados pelos indivíduos, quando questionados se algum desses fatores causava sintomas oculares, particularmente olho vermelho. Variação: 0-8. TPCH: teste de provocação conjuntival hiperosmolar; NS: não significativo.

Dois terços dos indivíduos alérgicos reagiram no teste de provocação conjuntival hiperosmolar a uma solução de glicose a 40% ou menos (21/33), enquanto 2 dos 4 indivíduos não alérgicos reagiram a esta concentração. Os demais indivíduos não alérgicos reagiram em concentrações de glicose mais altas ou não reagiram (Figuras 11 e 12).

FIGURA 11 – TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR COM CONCENTRAÇÕES SERIADAS DE GLICOSE POSITIVO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS

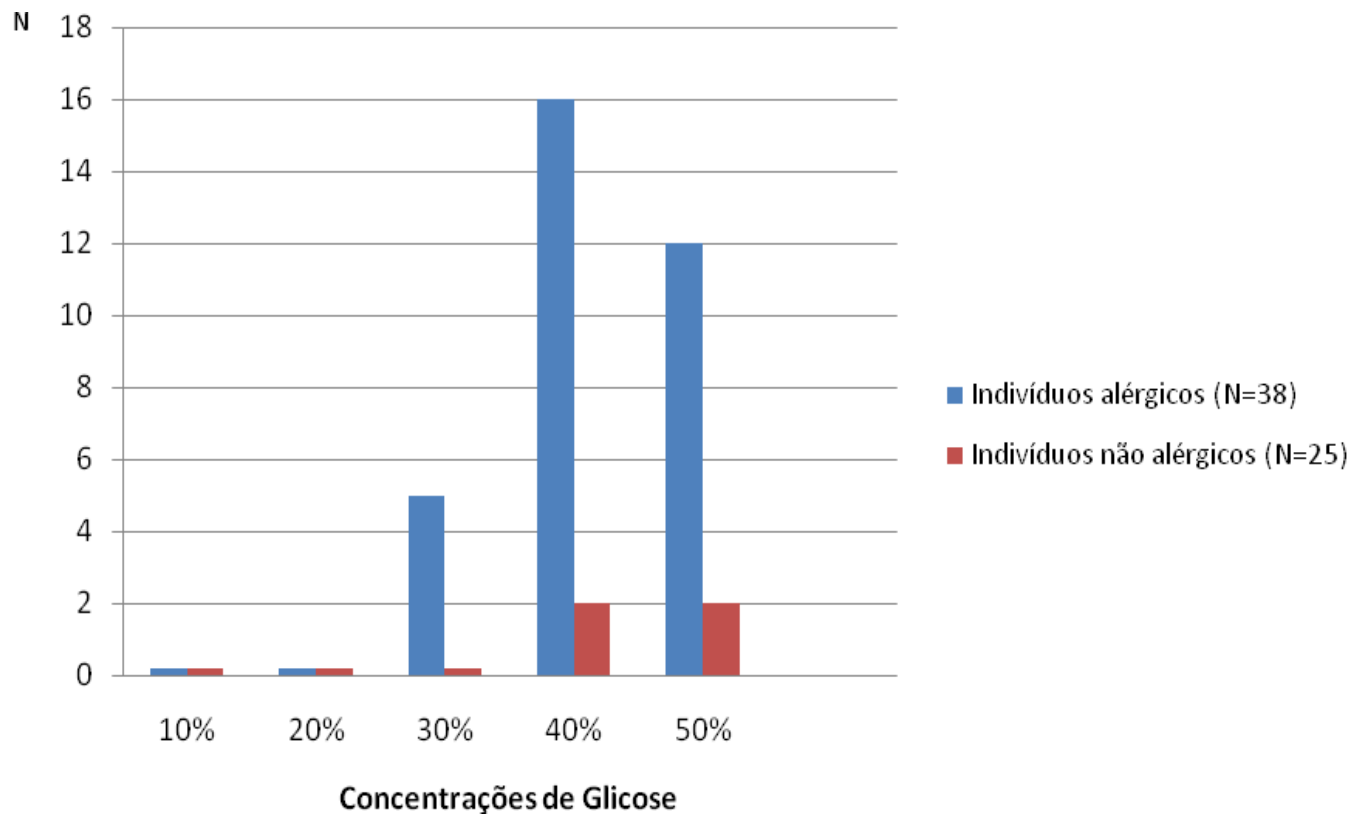
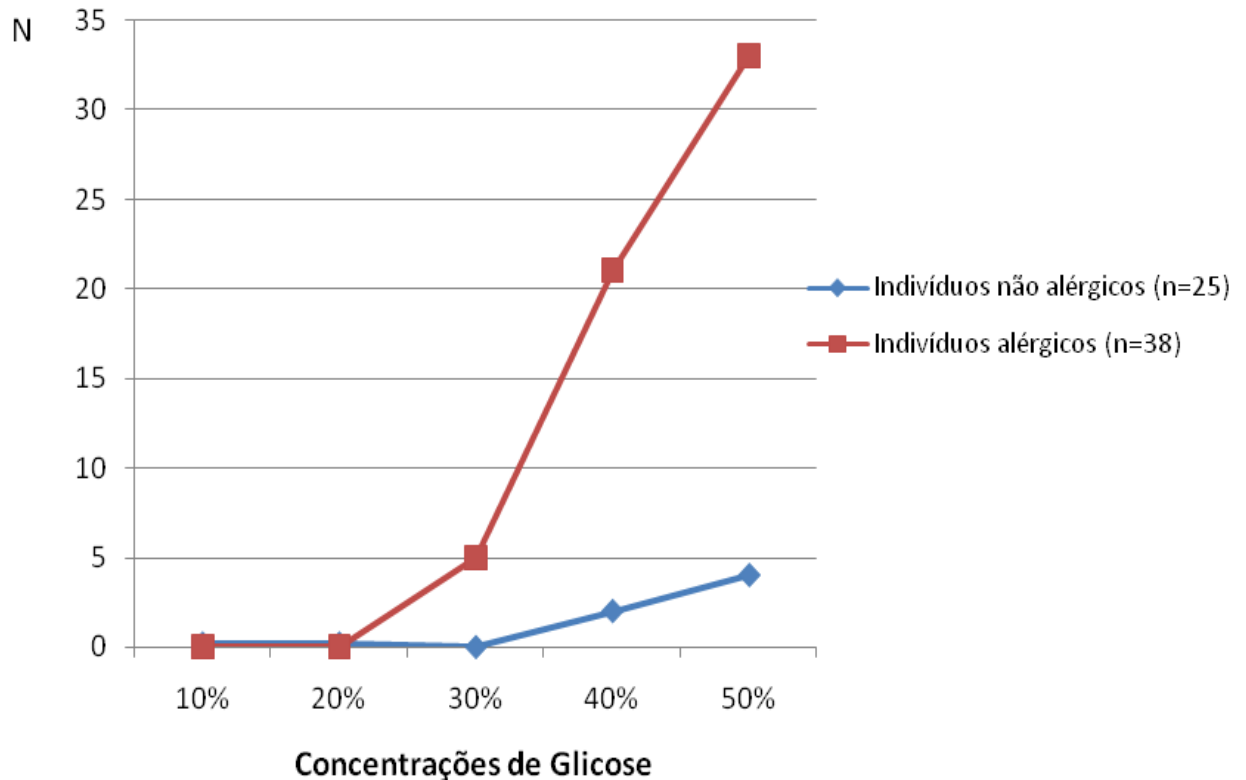


FIGURA 12 – FREQUÊNCIA CUMULATIVA DO TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR COM CONCENTRAÇÕES SERIADAS DE GLICOSE POSITIVO EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS E NÃO ALÉRGICOS



Não houve reações positivas nas concentrações de glicose a 10 e a 20% em nenhum grupo. A sensibilidade e a especificidade do teste de provocação conjuntival hiperosmolar para cada solução de glicose a 30, a 40 e a 50% foram 13 e 100%, 42 e 92% e 32 e 92%, respectivamente. A solução de glicose a 40% foi mais sensível e específica em prever um teste de provocação conjuntival hiperosmolar positivo. Dois indivíduos não alérgicos apresentaram reações conjuntivais intensas com a solução de glicose a 40%, sugerindo reatividade da mucosa conjuntival independente de alergia.

Teste de provocação conjuntival hiperosmolar foi positivo em 6/7 (86%) dos indivíduos sensíveis a pólen de gramíneas, em 17/20 (85%) dos sensíveis a ácaros da poeira e em 10/11 (91%) alérgicos a ambos. O tipo de sensibilização alérgica não afetou os resultados do TPCH ($p>0.05$), como mostrado na tabela 22.

TABELA 22 – TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS DE ACORDO COM A SENSIBILIDADE CUTÂNEA AO ALÉRGENO

TCA (n=38)	TPCH positivo (n=33)	%
LP (n=7)	6/7	86
AC (n=20)	17/20	85
LP+AC (n=11)	10/11	91

LEGENDA: Teste Exato de Fisher, $p=0,89$. TCA: teste cutâneo alérgico; TPCH: teste de provocação conjuntival hiperosmolar; LP: *Lolium perenne*; AC: ácaros da poeira doméstica (*D.pteronyssinus* e/ou *B. tropicalis*).

Dezessete indivíduos alérgicos com IgE total elevada e 14 com IgE total normal apresentaram teste de provocação conjuntival hiperosmolar positivo. TPCH foi negativo em 2 indivíduos alérgicos com IgE total elevada e em 3 com IgE total normal (Tabela 23). Nível elevado de IgE total não esteve associado com provocação ocular hiperosmolar positiva ($p>0.05$).

TABELA 23 – NÍVEIS DE IgE TOTAL E TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL EM INDIVÍDUOS ALÉRGICOS

IgE TOTAL	TPCH POSITIVO	TPCH NEGATIVO
>113 (n=19)	17	2
<113 (n=17)	14	3

LEGENDA: IgE TOTAL: Anticorpo da classe IgE; TPCH: teste de provocação conjuntival hiperosmolar. Teste Exato de Fisher, $p=0.65$.

Teste de provocação conjuntival hiperosmolar foi positivo em 85% (28/33) dos indivíduos alérgicos com IgE sérica positiva a um dos alérgenos testados e negativo em 15% (5/33).

Vinte e três imagens digitais de testes de provocação conjuntival hiperosmolar positivos foram elegíveis para análise (Figura 13). No anexo 4, estão mostrados os números de pontos vermelhos e respectivas porcentagens em relação ao número de pontos azuis marcados na mesma imagem digital pelos dois observadores.

FIGURA 13 – ANÁLISE DE IMAGEM DIGITAL DE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POSITIVO



Marcação do médico

Nº pontos vermelhos: 1668

Nº pontos azuis: 8717

pontos vermelhos/pontos azuis: 19.14%



Marcação do técnico

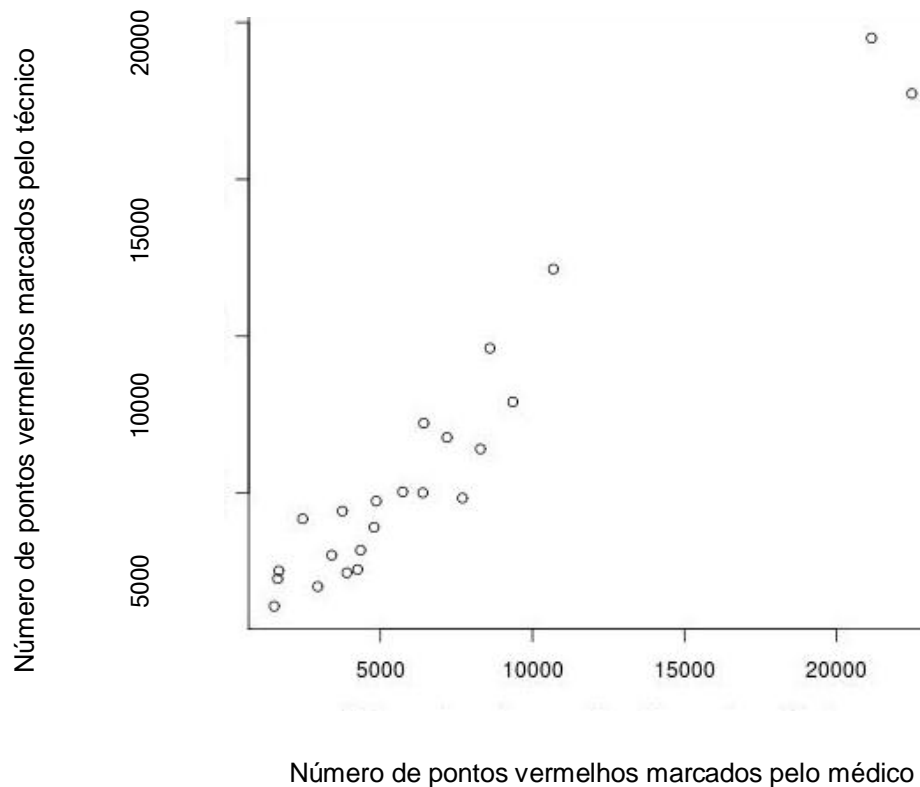
Nº de pontos vermelhos: 2521

Nº de pontos azuis: 8710

pontos vermelhos/pontos azuis: 28.92%

Houve correlação significativa ($r=96$ Pearson; $p<0.0001$) entre o número de pontos vermelhos marcados por dois observadores (técnico e médico) nestas imagens digitais obtidas das reações conjuntivais (Figura 14).

FIGURA 14 – NÚMERO DE PONTOS VERMELHOS MARCADOS NAS IMAGENS DIGITAIS DE TESTES DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR POSITIVOS PELOS OBSERVADORES



Dos trinta e sete indivíduos alérgicos que apresentaram provocação conjuntival positiva a pelo menos um alérgeno, 32 (86%) reagiram ao teste de provocação conjuntival hiperosmolar e 5 (14%) não reagiram (Tabela 24).

TABELA 24 – TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS E COM SOLUÇÕES DE GLICOSE

TPCA	TPCH	
	POSITIVO	NEGATIVO
POSITIVO (n=37)	32	5
NEGATIVO (n=26)	5*	21

LEGENDA: TPCA: teste de provocação conjuntival a alérgenos; TPCH: teste de provocação conjuntival com soluções de glicose. Teste Exato de Fisher, $p < 0.0001$. Teste de concordância kappa=0.72. * 1 caso com TCAP negativo e TCA positivo.

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico de conjuntivite alérgica é realizado por sintomatologia sugestiva, história familiar e pessoal de atopia positiva, concomitância de outras doenças alérgicas como asma e rinite, relato de sintomas após exposição à alérgenos e comprovação de sensibilização mediada por IgE a alérgenos suspeitos através de testes alérgicos (MANTELLI, F.; LAMBIASE, A.; BONINI, S., 2009).

Prurido, ardência, hiperemia conjuntival e lacrimejamento são sintomas oculares comuns que podem indicar uma doença ocular alérgica na maioria das vezes, mas também podem significar patologias não alérgicas da superfície ocular. Prurido ocular é sintoma característico de conjuntivite alérgica. É frequentemente dito que prurido ocular implica em alergia até provado o contrário (BIELORY, L.; FRIEDLANDER, M. H., 2008). Neste estudo, 91% dos indivíduos alérgicos apresentaram prurido como o principal sintoma ocular associado com o diagnóstico clínico de conjuntivite alérgica.

Teste cutâneo alérgico de leitura imediata e determinação sérica dos níveis de IgE-específica ao alérgeno são métodos sensíveis e específicos para identificar alérgenos suspeitos em rinoconjuntivite alérgica e, geralmente existe boa concordância de resultados entre os dois testes (COX, L., et al, 2008). No entanto, apenas a provocação ocular com o alérgeno suspeito é capaz de confirmar ou excluir se o alérgeno é a causa dos sintomas.

O teste de provocação conjuntival apresenta alta sensibilidade e especificidade ao alérgeno para o diagnóstico de conjuntivite alérgica, quando realizado com extratos alergênicos padronizados (MOLLER, C., et al, 1984). A provocação conjuntival com alérgeno é particularmente útil para precisão diagnóstica em indivíduos com teste cutâneo alérgico ou níveis séricos elevados de IgE-específica ao alérgeno negativo ou duvidoso e história sugestiva de conjuntivite alérgica (FAUQUERT, J. L.; JOUAVILLE, L.; CHIAMBARETTA, F., 2007), e em indivíduos polissensibilizados com indicação de imunoterapia alérgeno-específica, para a qual é preciso escolher alérgenos relevantes (CIPRANDI, G., et al, 1997).

Em estudos clínicos de conjuntivite alérgica, positividade do teste cutâneo alérgico para o diagnóstico da doença pode variar de 20 a 95% (BREMONT-GIGNAC, D.; BEYDON, N.; LAROCHE, L., 2000; KOSRIRUKVONGS, P.; VISITSUNTHORN, N.; VICHYANOND, P.; BUNNAG, C., 2001). Neste estudo,

sensibilização ao mesmo alérgeno que apresentou reatividade na pele foi detectada por teste de provocação conjuntival em 94% dos indivíduos com queixas oculares, o que demonstra alto valor preditivo positivo do teste cutâneo alérgico em prever uma provocação conjuntival positiva ao alérgeno quando existe história sugestiva. *Abelson et al* (1990) observaram 84% de teste de provocação conjuntival a alérgenos positivos em 396 indivíduos com teste cutâneo alérgico positivo e história sugestiva de conjuntivite alérgica, sugerindo o uso rotineiro do teste cutâneo alérgico como ferramenta diagnóstica para alergia ocular.

Setenta e um por cento (130/183) de concordância entre resultados positivos de testes cutâneos alérgicos e níveis séricos elevados de IgE-específica ao mesmo alérgeno que apresentou provocação conjuntival positiva foi encontrada por *Leonardi et al* (1990). Nos casos em que não havia concordância, houve maior positividade dos testes cutâneos e/ou sorológicos (23%) em relação às provocações oculares (6%). Assim, o uso de testes cutâneos e sorológicos, sem comprovação por teste de provocação conjuntival, poderia levar a um aumento no número de casos falso-positivos de conjuntivite alérgica. Em outro estudo, estes autores (*LEONARDI, A., et al*, 1993) encontraram correlação significativa entre provocação conjuntival positiva e níveis lacrimais elevados de IgE-específica ao alérgeno, o que não aconteceu com teste cutâneo alérgico positivo e níveis séricos elevados de IgE-específica. Estes achados sugerem a possibilidade da conjuntiva ser o único órgão-alvo sensibilizado em indivíduos alérgicos.

Em nosso estudo, teste cutâneo alérgico e níveis séricos elevados de IgE específica ao alérgeno foram significativamente preditivos de provocação conjuntival positiva. No entanto, dois indivíduos sensíveis por teste cutâneo alérgico ao *Dermatophagoides pteronyssinus* e um sensível a *Blomia tropicalis* tiveram resposta positiva aos alérgenos na provocação conjuntival, mas não apresentaram níveis séricos detectáveis de IgE específica a esses alérgenos. Todos relataram sintomas desencadeados pela exposição à poeira. Esta observação sugere que o emprego do teste cutâneo alérgico como método diagnóstico para conjuntivite alérgica pode ser mais sensível do que determinações séricas de IgE-específica a alérgenos, quando testes de provocação conjuntival não podem ser aplicados. Por outro lado, 2 casos sensibilizados a *Lolium perenne* por teste cutâneo alérgico tiveram provocações oculares negativas. A dosagem de IgE-específica para *Lolium perenne* foi negativa e não havia queixas de exacerbação de sintomas oculares ou nasais durante a

primavera. Nestes casos, os resultados dos testes cutâneos alérgicos apontaram sensibilização ao alérgeno sem manifestação clínica.

Reatividade cruzada a diferentes espécies de ácaros da poeira domiciliar pode ser observada por testes cutâneos alérgicos e provocações nasais em indivíduos com rinite alérgica (BARRETO, B. A., et al, 2001). No estudo, dois indivíduos sensíveis a *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* apresentaram teste de provocação conjuntival positivo a apenas um destes alérgenos. *Garcia Robaína et al* (2003) avaliaram 42 indivíduos com sensibilização cutânea às duas espécies de ácaros e encontraram reações positivas à provocação conjuntival para apenas um dos alérgenos em 38% dos casos. Este achado vem corroborar a especificidade do teste de provocação conjuntival em identificar alérgenos relevantes no olho.

Existe grande variação na graduação da resposta ocular durante provocação conjuntival com alérgenos. Até o presente momento, não existe consenso universal sobre um sistema único de graduação a ser seguido, provavelmente pela subjetividade inerente das observações dos sinais e sintomas durante as provocações oculares. Prurido, hiperemia, lacrimejamento e quemose ocorrem consistentemente durante provocação conjuntival positiva e são os critérios clínicos mais utilizados para a avaliação da resposta ocular específica a alérgenos. Citologia conjuntival (LEONARDI A., et al, 2000; HELINTO, M., et al, 2004) e dosagem de mediadores inflamatórios nas lágrimas (AICHANE, A. et al, 1993; MONTAN, P. G.; VAN HAGE-HAMSTEN, M.; ZETTERSTROM, O., 1996; BACON, A. S., et al, 2000) têm sido usados para quantificação objetiva da resposta ocular alérgica, para identificar indivíduos com resposta de fase tardia, que apresentam maior potencial para desenvolver conjuntivite persistente, com maior gravidade e morbidade (BONINI, S., et al, 2003; CHOI, S. H.; BIELORY, L., 2008). No estudo, quemose foi o sintoma ocular com menor escore médio (0.83). Isto pode ter ocorrido pela não utilização da lâmpada de fenda, indicada para avaliação da intensidade e extensão do sintoma, levando a menor identificação da quemose leve e inicial, geralmente não visível a olho nu. Foi observado, no entanto, que os indivíduos alérgicos tiveram teste de provocação conjuntival com alérgeno positivo com escore cumulativo de sinais e sintomas maior ou igual a 5, sem considerar-se o escore para quemose. Este achado sugere que o uso da lâmpada de fenda para avaliação da quemose não é absolutamente necessário para resultado positivo à provocação conjuntival com

alérgenos, quando o sistema de graduação de escore cumulativo de sinais e sintomas proposto por *Abelson et al* (1990) é aplicado (AICHANE, A., et al, 1993).

Níveis séricos elevados de IgE total são observados em indivíduos alérgicos, mas geralmente apresentam valor preditivo baixo para doenças sistêmicas, e não se correlacionam com alergia ocular (ASBELL, A. P.; AHMAD, S. M., 2003). No estudo, níveis séricos elevados de IgE total foram preditivos de provocação conjuntival positiva em indivíduos sensibilizados a ácaros da poeira, mas isto não foi observado nos indivíduos alérgicos exclusivamente a pólen de gramínea, que apresentaram testes de provocação conjuntivais positivos com níveis séricos de IgE total normais. Isto é esperado, pois os testes alérgicos foram realizados fora da estação de polinose (MOLLER, C.; ELSAYED, S., 1990; ROSÁRIO, N. A., 1997).

Para os alérgenos testados, a quantidade de alérgeno necessária para induzir uma resposta ocular de prurido, hiperemia, quemose, lacrimejamento e edema palpebral foi maior do que aquela requerida para induzir uma resposta cutânea de eritema, pápula e prurido. *Friedlander* (1989) demonstrou que mesmo indivíduos altamente sensíveis a pólen e epitélio de gato necessitaram de doses de alérgenos 10.000 vezes maiores para provocar reação ocular positiva quando comparadas com as diluições finais limiaries para reações cutâneas. Esta diferença nas doses limiaries de provocação entre olho e pele pode ter várias explicações como menor concentração do alérgeno pela sua diluição na lágrima ou drenagem pelo sistema nasolacrimal ou ainda por perda substancial do alérgeno durante o ato de piscar. Além disso, é também possível que a conjuntiva seja menos sensível do que a pele para induzir processo inflamatório desencadeado por alérgenos.

Prurido foi o sintoma mais precoce da reação ocular específica ao alérgeno, ocorrendo antes de hiperemia em 66% das provocações oculares positivas com uma dose imediatamente menor de alérgenos. Prurido apareceu em média nos primeiros 4 minutos após provocação conjuntival positiva com o alérgeno, seguido por hiperemia conjuntival a partir do 6º minuto. *Rimas et al* (1992) observaram a presença de prurido ocular sem hiperemia óbvia em 83% dos testes de provocação conjuntivais realizados para polens de gramíneas. Em 35% destas provocações, hiperemia ocorreu associada a prurido com uma dose 100 vezes maior de alérgeno. Assim, para fins diagnósticos, prurido pode ser usado como o único critério para resposta ocular positiva ao alérgeno durante teste de provocação conjuntival,

reduzindo o tempo da provocação ocular e o desconforto do paciente com uma reação conjuntival mais intensa (FAUQUERT, J. L., et al, 2004).

Reatividade ocular específica ao alérgeno parece ser dose-dependente (quantitativa) e progressiva, à medida que quantidades maiores de alérgeno são aplicadas na conjuntiva de indivíduos sensíveis. Em geral, pequenas doses de alérgeno produzem reações leves de prurido, hiperemia, lacrimejamento e quemose e doses maiores podem causar sintomas graves. Apesar disso, o teste de provocação conjuntival com alérgenos é considerado seguro (MOLLER, C, et al, 1983; AICHAINE, A., et al, 1993), mesmo em estudos que utilizaram altas doses de alérgenos para as provocações oculares (BONINI, S., et al, 1990).

De 950 provocações oculares realizadas, houve apenas duas reações sistêmicas leves (urticária generalizada e sibilos associados com dispnéia em indivíduo asmático) e um paciente desenvolveu edema periorbital exagerado com duração de 3 horas (ABELSON M. B.; CHAMBERS, W. A.; SMITH, L.M., 1990). Em nosso estudo, um asmático sensível a *Blomia tropicalis* (TCA com pápula de diâmetro médio maior que 7 mm com pseudópodos) desenvolveu sibilos e dispnéia moderada imediatamente após reação ocular positiva com baixa dose de alérgeno e foi tratado com beta2-agonista de ação rápida em aerossol e corticosteróides e anti-histamínicos H1. Apesar de reações adversas sistêmicas serem raras durante provocações oculares, existe risco potencial de reações graves e com risco de vida, o que justifica a realização do teste de provocação conjuntival com alérgenos preferencialmente em ambiente hospitalar, onde material para reanimação cardiorespiratória e medicação de uso parenteral estejam disponíveis.

Sintomas nasais (coriza, congestão, espirros e prurido) ocorreram em 88% dos testes de provocação conjuntival com alérgenos positivos e em 13% das provocações oculares com soluções de glicose, gosto adocicado foi relatado pelos indivíduos testados. Isto ocorre por drenagem direta dos alérgenos e substâncias químicas para o nariz através do ducto nasolacrimal. O tratamento tópico com colírios antialérgicos pode reduzir os sintomas de rinite como demonstrado em teste de provocação conjuntival com alérgenos. (ABELSON, M. B.; TURNER, D., 2003) Da mesma forma, a provocação nasal com alérgenos pode produzir prurido ocular em até 90% dos pacientes (SHEAHAN, P., et al, 2005), sugerindo que sintomas oculares podem ser induzidos por um reflexo naso-ocular (NACLERIO, R. M., et al, 2008; BAROODY, F. M., et al, 2009) e não exclusivamente pela exposição direta da

conjuntiva a alérgenos. A provocação ocular com alérgenos pode desencadear sintomas nasais, que por sua vez poderiam manter os sintomas oculares por tempo mais prolongado. No entanto, prurido, hiperemia conjuntival e lacrimejamento não foram observados no olho contralateral que recebeu somente o diluente, a exemplo do que ocorre na provocação nasal experimental ou natural ao alérgeno, onde sintomas (espirros) acometendo as duas cavidades nasais ocorrem pela estimulação de um reflexo neurogênico nasonasal.

Teste de provocação conjuntival foi reproduzido em 78% (49/63) dos indivíduos alérgicos com a mesma dose de alérgeno que desencadeou reação positiva no primeiro teste ocular em intervalo de uma semana, e em 21% com uma dose imediatamente maior. Achados semelhantes foram encontrados em outros estudos, mostrando que o teste de provocação conjuntival com alérgenos tem boa reprodutibilidade (MOLLER, C, et al, 1983; AICHAINÉ, A., et al, 1993; ABELSON M. B.; CHAMBERS, W. A.; SMITH, L.M., 1990). Refratariedade de resposta a provocações oculares repetidas em intervalos curtos (menor que 1 semana) ou muitas vezes durante um período de tempo prolongado foi observada (ABELSON M. B.; CHAMBERS, W. A.; SMITH, L.M., 1990). É possível que a aplicação de doses crescentes de alérgenos em intervalos curtos e regulares promova uma diminuição da resposta alérgica local ao alérgeno (NUNEZ, J. A.; CUESTA, U., 2000).

Hiper-reatividade ocular inespecífica é caracterizada por sintomas oculares leves de hiperemia, prurido, lacrimejamento e ardência que ocorrem após a exposição da superfície ocular a fatores ambientais inespecíficos tais como vento, claridade, ar quente ou frio, fumaça, água, poeira e outros irritantes (BONINI, S., et al, 2007). O teste de provocação conjuntival hiperosmolar com concentrações crescentes de glicose reproduz os sinais e sintomas de hiper-reatividade ocular inespecífica e tem sido usado em outros estudos para detectar esta condição em indivíduos alérgicos e não alérgicos. Embora a hiper-reatividade ocular inespecífica esteja geralmente associada com conjuntivite alérgica, ela também foi detectada em outras doenças (BIELORY, L., 2006). Hiper-reatividade ocular inespecífica por provocação conjuntival hiperosmolar em indivíduos alérgicos a ácaros da poeira e a pólen de gramíneas e em indivíduos controles não alérgicos foi identificada em nosso estudo, sendo mais frequente nos indivíduos alérgicos (87%).

A maioria dos indivíduos alérgicos que referiam prurido ocular reagiu positivamente ao teste de provocação conjuntival hiperosmolar com glicose (82%),

mas o sintoma não foi preditivo de hiper-reatividade ocular inespecífica neste grupo, uma vez que alérgicos com provocações oculares negativas também relataram prurido. Prurido é sintoma subjetivo e frequentemente descrito como ardência ou queimação. Esta percepção equivocada poderia explicar o fato de 24% dos controles não alérgicos em nosso estudo, que não apresentavam conjuntivite alérgica ou sensibilização a aeroalérgenos, exibirem queixas deste sintoma.

Apenas um indivíduo alérgico apresentou cefaléia leve por duas horas após teste de provocação conjuntival hiperosmolar positivo. Não houve reações graves em nenhum indivíduo e nem efeito colateral de longa duração, demonstrando a segurança do teste.

Provocação conjuntival com histamina e soluções hiperosmolares reproduzem os sinais e sintomas de conjuntivite alérgica. Histamina induz vasodilatação conjuntival, mas nenhuma alteração inflamatória da superfície ocular. Pacientes assintomáticos com ceratoconjuntivite vernal necessitam doses menores de histamina para teste ocular positivo do que indivíduos saudáveis (BONINI, S., et al, 1992). Por outro lado, uma resposta inflamatória imediata com sinais e sintomas clínicos, infiltrado celular inflamatório e expressão de CD54 no epitélio conjuntival de indivíduos alérgicos e voluntários saudáveis ocorre com um estímulo hiperosmolar (CIPRANDI, G., et al, 1994).

Pacientes alérgicos a ácaros da poeira apresentam hiper-reatividade conjuntival como resultado de inflamação mínima persistente, causada pela exposição frequente da mucosa conjuntival ao alérgeno presente durante o ano todo. Estes pacientes reagem também a doses menores de glicose do que controles saudáveis ou pacientes sensíveis exclusivamente a polens (CIPRANDI, G., et al, 1995).

Inflamação mínima persistente foi também demonstrada em indivíduos sensíveis a polens, o que poderia explicar a presença de hiper-reatividade conjuntival nestes pacientes fora da estação polínica, quando eles estão assintomáticos (RICCA, V., et al, 1999). Neste estudo, o tipo do alérgeno sensibilizante não interferiu com o resultado do teste de provocação conjuntival hiperosmolar nos indivíduos alérgicos. Número semelhante de reações positivas foi observado em casos sensibilizados tanto a ácaros da poeira, quanto a pólen ou a ambos os alérgenos.

Indivíduos alérgicos e não alérgicos com sintomas de irritação ocular desencadeados por fatores ambientais inespecíficos reagem à provocação conjuntival com doses menores de glicose, quando comparados com aqueles sem história de sintomas oculares. Provocação conjuntival hiperosmolar positiva foi associada com número maior de fatores ambientais inespecíficos relatados como desencadeantes de sintomas (SACHETTI, M., et al, 2006). Em nosso estudo, a maioria dos indivíduos com sintomas desencadeados por fatores ambientais inespecíficos reagiu ao teste de provocação conjuntival hiperosmolar, especialmente se as queixas eram relacionadas a cinco ou mais fatores. Assim, quanto maior o número de fatores desencadeantes ambientais inespecíficos envolvidos, maior a chance de um indivíduo manifestar hiper-reatividade ocular inespecífica.

Glicose a 40% foi a dose ótima para se detectar hiper-reatividade ocular inespecífica nos indivíduos alérgicos (16/33), com melhor sensibilidade (42%) e especificidade (92%) do que as outras concentrações. Entretanto, indivíduos alérgicos também reagiram à solução de glicose a 50% (12/33). Diferenças dos resultados das provocações oculares entre 40 e 50% em relação a outro estudo (SACHETTI, M. et al, 2006) devem-se provavelmente às diferenças de populações avaliadas, pois a frequência de alérgicos foi maior no nosso estudo. Outra diferença foi o uso de outro veículo, no caso a carboximetilcelulose. Pó inerte de celulose intranasal, usado para alívio de sintomas de polinose em adultos, reduziu significativamente os sintomas nasais em provocações nasais específicas com Der p 1 e Der p 2 (EMBERLIN, J.; LEWIS, R., 2006; EMBERLIN, J.; LEWIS, R., 2007). Substitutos de lágrimas são compostos por solução salina combinada com substâncias umidificantes ou que aumentam a viscosidade das lágrimas; ajudam a remover e diluir alérgenos que podem entrar em contato com a superfície ocular, o que pode reduzir a inflamação alérgica nos olhos (BIELORY, L., 2008).

Carboximetilcelulose é um polímero solúvel em água que aumenta a viscosidade do filme lacrimal e a biodisponibilidade de medicamentos por prolongar o tempo de permanência do medicamento com a superfície ocular (GAYTON, J. L., 2009). Em relatos anteriores, solução salina de albumina foi o veículo para as provocações oculares e hiper-reatividade ocular inespecífica foi detectada em pacientes alérgicos e não alérgicos, embora os alérgicos tenham exibido maior reatividade conjuntival do que os não alérgicos (CIPRANDI, G., et al, 1994; SACHETTI, M., et al, 2006). O colírio de carboximetilcelulose é de uso comum, não

alergênico e não tóxico para a córnea, apresentando-se como alternativa para a solução salina estéril de albumina (KUBE, T., et al, 2009). Carboximetilcelulose pode ter contribuído com algum efeito protetor sobre a conjuntiva e ter deslocado a curva para um número maior de indivíduos reagindo à concentração mais alta de glicose. Apesar disso, a carboximetilcelulose como diluente não comprometeu o resultado geral do teste de provocação conjuntival hiperosmolar, e corroborou para a observação clínica de que indivíduos alérgicos apresentam queixas de hiper-reatividade ocular a mais fatores desencadeantes ambientais inespecíficos.

Testes de provocação conjuntival são modelos humanos bem estabelecidos para o estudo da conjuntivite alérgica (ABELSON M. B.; CHAMBERS, W. A.; SMITH, L.M., 1990; FAUQUERT, J. L., et al, 2004). No entanto, as reações desencadeadas por alérgenos são avaliadas de modo subjetivo. Hiperemia ocular é graduada pela observação direta da reação pelo investigador e o prurido é graduado pelo paciente quando questionado sobre a intensidade do sintoma. Métodos têm sido desenvolvidos para objetivamente medir cada sinal e sintoma da reação alérgica ocular (HORAK, F., 1996; FRIEDLANDER, M. H., 2004). *Chun et al* (2009) mediram a variação nos diâmetros dos vasos sanguíneos conjuntivais após provocação com histamina. Vasodilatação afetou a conjuntiva nos primeiros três minutos enquanto os sintomas duraram até vinte minutos, sugerindo que sintomas subjetivos iniciam antes e duram mais do que sintomas objetivos.

Imagens digitais obtidas durante as provocações conjuntivais hiperosmolares em nosso estudo forneceram evidência objetiva de hiperemia conjuntival, quando presente. Estas imagens não foram obtidas usando um sistema bem calibrado, o que pode ter criado pequenas diferenças no ângulo, brilho, orientação, tamanho dos olhos e resolução, sendo um fator limitante para as análises (GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E., 2007). Resolução diferente de cada imagem, por exemplo, não permitiu contar precisamente o número de *pixels* nas imagens antes e depois das provocações e compará-las sem levar à grande variação. Mesmas imagens foram examinadas por dois observadores diferentes, reduzindo a subjetividade do método adotado, com concordância significativa entre a contagem dos pontos vermelhos de reações positivas pelos observadores.

Reduzir a subjetividade dos testes de provocação conjuntival pode ajudar médicos a entender melhor a reação ocular e desenvolver medicamentos mais

eficientes para tratar tanto a reatividade conjuntival específica ao alérgeno quanto a hiper-reatividade conjuntival inespecífica a fatores ambientais.

7 CONCLUSÕES

1. Prurido ocular é o sintoma que melhor se associa com provocação conjuntival específica positiva a alérgeno e, conseqüentemente, com o diagnóstico clínico de conjuntivite alérgica.
2. O teste de provocação conjuntival com alérgenos padronizados mostrou-se altamente sensível e específico para detectar hiper-reatividade conjuntival em indivíduos com conjuntivite alérgica e sintomas desencadeados por alérgenos.
3. Testes cutâneos e sorológicos para alergia mediada por IgE são preditivos de teste de provocação conjuntival com alérgenos.
4. A pele é mais reativa a aerolérgenos do que o olho, necessitando de doses menores de alérgenos para resposta positiva.
5. Prurido foi o sintoma inicial da reação ocular específica a alérgenos para os alérgenos testados e pode ser usado como único critério de avaliação durante provocação ocular positiva com finalidade diagnóstica.
6. A gradação da quemose de intensidade leve não interfere com o resultado positivo do teste de provocação conjuntival com alérgeno.
7. O teste de provocação conjuntival com alérgenos mostrou ser seguro, mas deve ser realizado preferencialmente em ambiente hospitalar pelo risco potencial, embora raro, de reações alérgicas sistêmicas graves.
8. O teste de provocação conjuntival hiperosmolar (TPCH) com soluções de glicose mostrou ser um teste seguro e específico para detectar hiper-reatividade ocular inespecífica (HRCi) desencadeada por fatores ambientais inespecíficos em indivíduos alérgicos e não alérgicos com queixas oculares.
9. O teste de provocação conjuntival hiperosmolar (TPCH) com soluções de glicose pode ser uma ferramenta diagnóstica útil na avaliação de indivíduos com sintomas oculares e testes alérgicos negativos.
10. Hiper-reatividade ocular inespecífica (HRCi) pode ser a causa de sintomas oculares independentemente de alergia.
11. Imagens digitais podem ser usadas para avaliação objetiva de hiperemia conjuntival durante o teste de provocação conjuntival hiperosmolar (TPCH) com soluções de glicose.

12. Melhor entendimento desta hiper-reatividade conjuntival inespecífica (HRCi) pode levar a tratamento mais eficiente desta condição.
13. Hiper-reatividade ocular específica e inespecífica podem ser detectadas em indivíduos alérgicos assintomáticos e mesmo fora da estação polínica.

REFERÊNCIAS

- Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge: a clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 84-8.
- Abelson MB. Evaluation of olopatadine, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity, using the conjunctival allergen challenge model. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 211-18.
- Abelson MB, Turner, D. A randomized, double-blind, parallel group comparison of olopatadine 0,1% ophthalmic solution versus placebo for controlling the signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2003; 25: 931-46.
- Aichane A, Campbell AM, Chanal I, Richard MC, Arnaud B, Michel, FB et al. Precision of conjunctival provocation tests in right and left eyes. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 49-55.
- Alli M et al. Serum concentrations of allergen-specific IgE in respiratory allergy. *Am J Clin Pathology* 1983; 80: 290-9.
- Anibarro B, Seoane FF. Occupational conjunctivitis caused by sensitization to *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 331-2.
- Asbell PA, Ahmad SM. Diagnostic assays in ocular allergy. *Int Ophthalmol Clin* 2003; 43: 83-93.
- Bacon AS, Ahluwalia P, Irani AM, Schwartz LS, Holgate ST, Church MK et al. Tear and conjunctival changes during the allergen induced early and late phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 948-54.
- Barreto BA, Daher S, Naspitz CK, Solé D. Specific and non-specific nasal provocation tests in children with perennial allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 255-63.
- Baroody FM, Shenaq D, DeTineo M, Wang JH, Naclerio RM. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: A mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1342-8.
- Bertel F, Mortemousque B, Sicard S, André C. Conjunctival provocation test. (Francês). *J Fr Ophtalmol* 2001; 24: 581-9.
- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1019-32.
- Bielory L. Vasomotor (perennial chronic) conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 355-60.

Bielory L. Differential diagnosis of conjunctivitis for clinical allergist-immunologists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 105-15.

Bielory L. Ocular allergy overview. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 1-23.
 Bielory L, Friedlander MH. Allergic Conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28: 43-58.

Bielory L. Ocular Allergy Treatment. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2008; 28: 189-224.

Bonini S, Bonini S, Bucci MG, Berruto A, Adriani E, Balsano F et al. Allergen dose response and late symptoms in a human model of ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 869-76.

Bonini S, Bonini S, Schiavone M, Centofanti M, Allansmith MR, Bucci MG. Conjunctival hyperresponsiveness to ocular histamine challenge in patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 103-7.

Bonini S, Juhas T, Bonini S. Pathophysiological and clinical heterogeneity of allergic conjunctivitis. *Rev Esp Alergol Immunol Clin*, 1998; 13: 194-200.

Bonini S, Bonini S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow up. *Ophthalmology* 2000; 107: 1157-63.

Bonini S, Lambiase A, Sgrulletta R, Bonini S. Allergic chronic inflammation of the ocular surface in vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 381-7.

Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2004; 59: 71-3.

Bonini S, Rasi G, Brusasco V, Carlsen KH, Crimi E, Popov T, Schultze-Werninghaus G et al. Nonspecific provocation of target organs in allergic diseases: EAACI-GA²LEN consensus report. *Allergy* 2007; 62: 683-94.

Bremond-Gignac D, Beydon N, Laroche L. Skin tests and cutaneous anergy in children with ocular allergy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 76-7.

Brémond-Gignac D. The clinical spectrum of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Reports* 2002; 2: 321-4.

Buckley, RJ. Allergic eye disease - a clinical challenge. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 39-43.

Canonica GW, Ciprandi G, Petzold U, Kolb C, Ellers-Lenz B, Herman R. Topical azelastine in perennial allergic conjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 321-9.

Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. The burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007; 62: 17-25.

Choi S, Bielory L. Late-phase reaction in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 438-44.

Chun YH, Bielory B, Axelrod D, Bielory L. Histamine effects on conjunctival blood vessel and symptoms scores. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (Supl.): S59.

Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, Bagnasco M, Canonica GW. Ocular challenge and hyperresponsiveness to histamine in subjects with allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1227-30.

Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Lotti R, Rolando M, Bagnasco M et al. Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104: 92-6.

Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Passalacqua G, Rihoux JP, Bagnasco M et al. Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 expression on conjunctival epithelium in both early and late-phase reactions after allergen specific challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 612-21.

Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 971-9.

Ciprandi G, Catrullo A, Ballestrero A, Cerquetti P, Tosca M, Canonica GW. Specific conjunctival challenge in polysensitized subjects. *Allergy* 1997; 52: 960-1.

Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 580-92.

Del Cuavillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Dávila I, Ferrer M et al. Allergic conjunctivitis and H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 11-8.

Doan S. When should we carry out an allergic workup for patients with ocular pathology? (Francês). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005; 45: 222-5.

Dutra BMR, Rosário Filho NA, Zavadniak AF. Alérgenos inaláveis em Curitiba: uma revisão de sua relevância clínica. *Rev Bras Alerg Immunol* 2001; 24: 189-95.

Eigenmann PA. Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy? *Allergy* 2005; 60 (Suppl. 79): 6-9.

Emberlin J, Lewis R. A double-blind, placebo controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of hay fever in adults. *Cur Med Res Opin* 2006; 22: 275-85.

Emberlin J, Lewis R. A double-blind, placebo-controlled cross over trial of cellulose powder by nasal provocation with Der p 1 and Der f 1. *Cur Med Res Opin* 2007; 23: 2423-31.

Esteves P, Trippia SG, Rosário Filho NA, Caleffe LG. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal, com sensibilização atópica ao *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Lolium multiflorum* em escolares de 13 e 14 anos e adultos de Curitiba. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2000; 22: 106-13.

Fauquert JL, Mortemousque B, Brémond-Gignac D, Creuzot-Garcher C, Helleboid L, Chiambaretta F, Demoly P. Conjunctival allergen challenge: practical recommendations for the diagnosis of allergic conjunctivitis (Francês). *Rev Fr Allergol* 2004; 44: 689-99.

Fauquert JL, Demoly P. Diagnostic approach to conjunctival hyperreactivity (Francês). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005; 45: 226-33.

Fauquert JL. Childhood allergic conjunctivitis: the allergist's point of view. (Francês). *J Fr Ophthalmol* 2007; 30: 292-9.

Fauquert JL, Jouaville L, Chiambaretta F. How should allergic conjunctivitis be investigated? (Francês) *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007; 30: 292-9.

Fernandez-Caldas E, Calvo VI. Mite allergens. *Curr Allergy and Asthma Reports* 2005; 5: 402-10.

Friedlander MH. Conjunctival provocative tests: a model of human ocular allergy. *Tr. Am. Ophth. Soc* 1989; 87: 577-97.

Friedlander, MH. Current concepts in ocular allergy. *Ann Allergy* 1991; 67: 5-13.

Friedlander MH. Management of ocular allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 212-22.

Friedlander MH. Objective measurement of allergic reactions in the eye. *Curr Opin Allergy Immunol* 2004; 4: 447-53.

Fonacier L, Luchs J, Udell I. Ocular allergies. *Curr Allergy Asthma Reports* 2001, 1: 389-96.

García Robaina JC, Sánchez Machín I, Fernández-Caldas E, Iraola Calvo V, Vázquez Moncholi C, Bonnet Moreno C et al. Skin tests and conjunctival and bronchial challenges with extracts of *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with allergic asthma and/or rinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131:182-8.

Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eyes. *Clinical Ophthalmology* 2009; 3: 405-12.

GIMP: <<http://www.gimp.org>>, último acesso: 20/10/2009.

Gonzalez RC, Woods RE. Digital Image Processing. New Jersey: Prentice Hall, 2007.

Goulart DA, Goulart DG, Cypel MC, Dantas PEC, Nishiwaki-Dantas MC. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes do ambulatório de alergia ocular da Santa Casa de São Paulo. *Arq Bras Oftalmol* 2003; 66: 609-15.

Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:524-6.

Granet, D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 565-74.

Helinto M, Renkonen R, Tervo T, Vesaluoma M, Saaren-Seppala H, Haahtela T et al. Direct in vivo monitoring of acute allergic reactions in human conjunctiva. *The Journal of Immunology* 2004; 172: 3235-42.

Horak F, Berger U, Menapace R, Schuster N. Quantification of conjunctival vascular reaction by digital imaging. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 495-500.

Katellaris, CH. Ocular allergy: implications for the clinical immunologist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 23-7.

Keane-Myers A. The pathogenesis of allergic conjunctivitis. *Curr Allergy Asthma Reports* 2001; 1:550-7.

Kocabeyoglu S, Bozkurt B, Bilen O, Irkec M, Orhan M. Serum allergen specific immunoglobulin E levels in patients with allergic conjunctivitis. *Eur J Ophthalmology* 2008; 18: 675-9.

Kosiruvongs P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Bunnag C. Allergic conjunctivitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001; 19: 237-44.

Kube T, Sutter M, Trittler R, Feltgen N, Hansen LL, Agostini HT. Carboxymethylcellulose as a new carrier substance for intravitreal injection of reproducible amounts of triamcinolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006; 244: 1385-90.

Leonardi A, Fregona IA, Gismondi M, Daniotti E, Carniel G, Secchi AG. Correlation between conjunctival provocation test (CPT) and systemic allergometric tests in allergic conjunctivitis. *Eye* 1990; 4: 760-4.

Leonardi A, Battista MC, Gismondi M, Fregona IA, Secchi AG. Antigen sensitivity evaluated by tear-specific and serum-specific IgE, skin tests, and conjunctival and nasal provocation tests in patients with ocular allergic disease. *Eye* 1993; 7: 461-4.

Leonardi A, Busato F, Fregona I, Plebani M, Secchi AG. Anti-inflammatory and antiallergic effects of ketorolac tromethamine in the conjunctival provocation model. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1228-32.

Lima AO, Greco JB. Considerações em torno de nosso primeiro caso de "hay fever". *Rev Clin S. Paulo* 1942; 11: 25-7.

Lima AO, Dias da Costa P, Galeno R, Santos PP. Pollinosis in Brazil. *Ann Allergy* 1946; 4: 13-7.

Mantelli F, Lambiase A, Bonini S. A simple and rapid algorithm for the detection of ocular allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 471-6.

Marback PMF, Freitas D, Paranhos Junior A, Belfort Junior R. Aspectos clínicos e epidemiológicos da conjuntivite alérgica em serviço de referência. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70: 312-6.

Martinez-Cocera C, Sastre J, Cimarra M, Quirce S, Fernandez-Rivas, Enriquez-Matas A et al. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 13-9.
Vieira FM, Ferreira EN, Matter LB. A prevalência de polinose está associada com a cultura de *Lolium multiflorum*? *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2005; 28: 47-52.

Mohapatra SS, Lockey RF, Shirley S. Immunobiology of grass pollen allergens. *Curr Allergy and Asthma Reports* 2005; 5: 402-10.

Moller C, Bjorksten B, Nilsson G, Dreborg, S. The precision of conjunctival provocation test. *Allergy* 1984; 39: 37-41.

Moller C, Elsayed S. Seasonal variation of the conjunctival provocation test, total and specific IgE in children with birch pollen allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 92: 306-8.

Montan PG, Van Hage-Hamsten M, Zetterstrom O. Sustained eosinophil cationic protein release into tears after a single high-dose conjunctival allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1125-30.

Mourão EMM. Alergia ocular: diagnóstico e tratamento. *J Paranaense de Pediatr* 2009; 10: 10-3.

Naclerio RM, Pinto J, deTineo M, Baroody FM. Elucidating the mechanism underlying the ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 24-8.

Nathan H, Meltzer EO, Selner JC, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S808-14.

Nunez JA, Cuesta U. Local conjunctival immunotherapy: the effect of dermatophagoides pteronyssinus local conjunctival immunotherapy on conjunctival provocation test in patients with allergic conjunctivitis. *Allergol Immunopathol* 2000; 28:301-6.

Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 118-22.

Pereira FR, Tokunaga RE, Fernandes MFM, Toledo MEX, Aun WT, Mello JF. Diagnóstico clínico e etiológico da alergia ocular. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2005; 28: 151-4.

Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, Ciprandi G. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 54-7.

Riedi CA, Rosário NA, Ribas LFO, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Invest Allergol Immunol* 2005; 15: 183-8.

Riedi CA, Rosário NA. Prevalence of allergic conjunctivitis: a missed opportunity? *Allergy*, 2009; 65: 131-2.

Rimas M, Gustafsson PM, Kjellman N, Bjorkstén B. Conjunctival provocation test: high clinical reproducibility but little local temperature change. *Allergy* 1992; 47: 324-6.

Rosário Filho NA. Contagem de polens aéros na cidade de Curitiba. *Rev Bras Alerg Immunol* 1983; 6: 12-5.

Rosário Filho, NA. Alergia polínica em crianças – Relato de quatro casos. *J Pediatr (Rio)* 1987; 62: 271-5.

Rosário Filho NA. Pollinosis in Brazil: changing concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 819-20.

Rosário Filho, NA. Reflexões sobre Polinose: 20 anos de experiência. *Ver Bras Alerg Immunopatol* 1997; 20: 210-3.

Sachetti M, Lambiase A, Aronni S, Griggi T, Ribatti V, Bonini St, Bonini Se. Hyperosmolar conjunctival provocation for the evaluation of nonspecific hyperactivity in healthy patients and patients with allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 872-7.

Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy* 2007; 62: 9-16.

Sheahan P, Walsh RM, Walsh MA et al. Induction of hyper-responsiveness by allergen challenge in allergic rhinitis: the role of afferent and efferent nerves. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 45-51.

Suzuki S, Goto E, Dogru M, et al. Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis. *Cornea* 2006; 25: 277-80.

Trocme SD, Sra KK. Spectrum of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 423-7.

Van Cauwenberge P, De Belder T, Vermeiren J, Kaplan A. Global resources in Allergy (GLORIA): allergic rhinitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy Rev* 2003; 3:46-50.

Van Hage-Hamsten M, Pauli G. Provocation testing with recombinant allergens. *Methods* 2004; 32: 281-91.

Vieira FM, Negreiros EB. Arborização urbana como influência na epidemiologia da polinose na cidade de Caxias do Sul-RS. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 1989; 12: 114-9.

Weber R. Patterns of pollen cross-allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 229-39.

Westphal GLC, Rosário NA, Riedi CA, Santos HLBS, Takizawa K, Souza RVS, Aguilera CD. Allergic conjunctivitis is underdiagnosed in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (Suppl 1): S129.

Zetterstrom O, Johansson SG. IgE concentrations in serum of healthy adults and in patients of respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy* 1981; 36: 537-47.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 -FICHA DE ANAMNESE.....	97
APÊNDICE 2 -FICHA DE REGISTRO DO ESCORE DE SINAIS E SINTOMAS DO TESTE DE PROVOCAÇÃO COM ALÉRGENOS	102
APÊNDICE 3 -FICHA DE REGISTRO DO ESCORE DE SINAIS E SINTOMAS DO TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR	103

APÊNDICE 1 - FICHA DE ANAMNESE

1ª VISITA

DATA: ____/____/____

NOME: _____

DATA NASCIMENTO: ____/____/____

IDADE: ____anos SEXO: ____FEM ____MASC

RG: _____ CPF: _____

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____

CEP: _____ - _____ TEL. () _____

CELULAR: _____ email: _____

PROFISSÃO: _____

ATIVIDADES DE LAZER: _____

HISTÓRIA FAMILIAR ALÉRGICA:

ASMA: _____

RA: _____

CA: _____

DA: _____

OUTROS: _____

HISTÓRIA PESSOAL ALÉRGICA:

INÍCIO DOS SINTOMAS: _____

MANIFESTAÇÃO ALÉRGICA PREDOMINANTE: ____CA ____RA

____ASMA ____DA ____NENHUMA

PIORA DOS SINTOMAS: ____PRIMAVERA/VERÃO: ____ OUTONO/INVERNO

DURAÇÃO DOS SINTOMAS: _____ PERENES _____ SAZONAIS

FATORES DESENCADEANTES: _____ ALÉRGENOS:

QUAIS? _____

_____ ODORES/IRRITANTES _____ USO DE LENTES DE CONTATO

_____ MUDANÇA CLIMÁTICA _____ FATORES EMOCIONAIS

_____ ALIMENTOS: QUAIS? _____

AMBIENTE DOMÉSTICO: _____

AMBIENTE DE TRABALHO: _____

SINTOMAS OCULARES:

PRURIDO OCULAR: SIM _____ NÃO _____ LEVE _____ MODERADO _____

INTENSO _____

LACRIMEJAMENTO: SIM _____ NÃO _____ LEVE _____ MODERADO _____

INTENSO _____

EDEMA

PALPEBRAL:

SIM _____ NÃO _____ LEVE _____ MODERADO _____ INTENSO _____

FOTOFOBIA: SIM _____ NÃO _____ LEVE _____ MODERADO _____ INTENSO _____

HIPEREMIA: SIM _____ NÃO _____ LEVE _____ MODERADO _____ INTENSO _____

SINTOMAS NASAIS:

PRURIDO

NASAL:

SIM _____ NÃO _____ LEVE _____ MODERADO _____ INTENSO _____

CORIZA: SIM _____ NÃO _____ LEVE _____ MODERADO _____ INTENSO _____

ESPIRROS: SIM _____ NÃO _____ LEVE _____ MODERADO _____ INTENSO _____

OBSTRUÇÃO

NASAL:

SIM_____NÃO_____LEVE_____MODERADO_____INTENSO_____

USA MEDICAÇÃO? SIM_____NÃO: _____

QUAL: _____

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS:

CHIADO NO PEITO: SIM_____NÃO_____

LEVE_____MODERADO_____INTENSO_____FREQUÊNCIA:

TOSSE: SIM_____NÃO_____LEVE_____MODERADO_____

INTENSO_____FREQUÊNCIA: _____

USA MEDICAÇÃO? SIM_____NÃO: _____

QUAL: _____

HISTÓRIA OFTÁLMICA:

USA LENTES DE CONTATO? SIM_____NÃO: _____

TIPO:_____HÁ QUANTO TEMPO? _____

ALGUM EFEITO COLATERAL? SIM_____NÃO: _____

QUAL? _____

JÁ APRESENTOU PRESSÃO INTRAOCULAR AUMENTADA?

SIM_____NÃO_____MOTIVO: _____

OUTRAS DOENÇAS OCULARES? SIM_____NÃO: _____

QUAIS? _____

ÚLTIMOS TRATAMENTOS OCULARES:

MOTIVO-TRATAMENTO-MEDICAÇÃO USADA: _____

USA ALGUM MEDICAMENTO ATUALMENTE? ? SIM _____ NÃO: _____

QUAL? _____

TESTE ALÉRGICO: _____ POSITIVO _____ NEGATIVO

ALÉRGENOS: *D. pteronyssinus*: _____ *Lolium perenne*: _____

B. tropicalis _____ Histamina _____ Controle negativo _____

PRICK COM TITULAÇÃO: alérgeno: _____

CONCENTRAÇÃO:	PÁPULA:	TEMPO DE REAÇÃO:
1:1	_____	_____
1:2	_____	_____
1:4	_____	_____
1:8	_____	_____
1:16	_____	_____
1:32	_____	_____

ESCORE DE SINTOMAS (escala de Abelson):

OLHO ESQUERDO (diluyente):

Tempo 0: _____ tempo TPC _____ min

OLHO DIREITO (alérgeno):

Tempo 0: _____ tempo TPC _____ min

FOTOGRAFIA DIGITAL:

OLHO ESQUERDO: tempo 0: _____

tempo TPC _____

OLHO DIREITO: tempo 0: _____

Tempo TPC _____

APÊNDICE 2 - QUADRO DE ESCORE DE SINAIS E SINTOMAS DO TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL

Data:

____/____/____

TPC

NOME:

Grupo: _____

OLHO DIREITO:

ALÉRGENO TESTADO: D. pteronyssinus _____ B. tropicalis _____ L. perenne _____

CONCENTRAÇÃO 1:32 1:16 1:8 1:4 1:2 1:1

INÍCIO (HORÁRIO)						
PRURIDO						
HIPEREMIA						
QUEMOSE						
LACRIMEJAMENTO						
EDEMA PALPEBRAL						
ESPIRROS						
PRURIDO NASAL						

ESCORE TOTAL:

OLHO ESQUERDO:

DILUENTE:

CONCENTRAÇÃO 1:32 1:16 1:8 1:4 1:2 1:1

INÍCIO (HORÁRIO)						
PRURIDO						
HIPEREMIA						
QUEMOSE						
LACRIMEJAMENTO						
EDEMA PALPEBRAL						
ESPIRROS						
PRURIDO NASAL						

ESCORE TOTAL:

APÊNDICE 3 – FICHA DE REGISTRO DO ESCORE DE SINAIS E SINTOMAS DO TESTE DE PROVOCAÇÃO HIPEROSMOLAR

HIPEROSMOLAR

Data: ____/____/____

NOME: _____

Grupo: _____

OLHO DIREITO:

Solução de Glicose hipertônica

CONCENTRAÇÃO	10%	20%	30%	40%	50%
INÍCIO (HORÁRIO)					
PRURIDO					
HIPEREMIA					
QUEMOSE					
LACRIMEJAMENTO					
EDEMA PALPEBRAL					
ESPIRROS					

OLHO ESQUERDO:

DILUENTE: Lubrificante artificial -carboximetilcelulose sódica 0,5% (Fresh tears)

CONCENTRAÇÃO	Colírio	Colírio	Colírio	Colírio	Colírio
INÍCIO (HORÁRIO)					
PRURIDO					
HIPEREMIA					
QUEMOSE					
LACRIMEJAMENTO					
EDEMA PALPEBRAL					
ESPIRROS					

DESENCADEANTES AMBIENTAIS SIM NÃO

AR QUENTE		
SOL/CLARIDADE		
AR FRIO		
POEIRA		
ÁGUA		
VENTO		
FUMAÇA		
PARTÍCULAS		
ODORES		
SUBST. QUÍMICA		

ANEXOS

ANEXO 1	-TERMO DE APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR.....	105
ANEXO 2	-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) EM ADULTOS-GRUPO EXPERIMENTAL.....	106
ANEXO 3	- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) EM MENORES DE 18 ANOS-GRUPO EXPERIMENTAL.....	108
ANEXO 4	- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) EM ADULTOS-GRUPO CONTROLE	110
ANEXO 5	- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) EM MENORES DE 18 ANOS-GRUPO CONTROLE.....	112
ANEXO 6	-REFERÊNCIA FOTOGRÁFICA PARA HIPEREMIA CONJUNTIVAL INDICANDO ESCORES DE GRADUAÇÃO DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS.....	114
ANEXO 7	-REFERÊNCIA FOTOGRÁFICA PARA QUEMOSE CONJUNTIVAL INDICANDO ESCORES DE GRADUAÇÃO DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS.....	115
ANEXO 8	-REFERÊNCIA FOTOGRÁFICA PARA EDEMA PALPEBRAL INDICANDO ESCORES DE GRADUAÇÃO DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS	116
ANEXO 9	-NÚMERO DE PONTOS VERMELHOS MARCADOS NAS IMAGENS DIGITAIS DE TPCH POSITIVOS PELOS DOIS OBSERVADORES EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE PONTOS AZUIS DA ÁREA TOTAL DO OLHO CONTROLE.....	117
ANEXO 10	-CARTA DE ACEITE DE TEMA LIVRE “ <i>HYPEROSMOLAR CONJUNCTIVAL PROVOCATION TEST IN THE EVALUATION OF OCULAR SYMPTOMS</i> ” PARA APRESENTAÇÃO ORAL NO 29TH EAACI CONGRESS, LONDON, 5TH TO 9TH June, 2010.....	118
ANEXO 11	-TABELA DE DADOS DO GRUPO ALÉRGICO	119
ANEXO 12	-TABELA DE DADOS DO GRUPO CONTROLE.....	128



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Curitiba, 29 de agosto de 2006.

Ilmo (a) Sr. (a)
Elizabeth Maria Mercer Mourão
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “REAÇÃO INFLAMATÓRIA POR PROVOCAÇÃO OCULAR EM PACIENTES ATÓPICOS”, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 25 de julho de 2006. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0090.0.208.000-06
Registro CEP/HC: 1248.096/2006-07

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 29 de fevereiro de 2007.

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO EXPERIMENTAL-adultos)

O Sr(a) apresenta alergia aos ácaros da poeira doméstica e/ou aos pólenes de grama e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado **“Teste de provocação com extrato alergênico no diagnóstico de alergia ocular em pacientes atópicos”**. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

A. Caso o Sr(a) participe da pesquisa, será necessário fazer exames para alergia no olho e na pele, sendo o objetivo geral do trabalho avaliar as modificações dos sinais de inflamação ocular em voluntários que apresentem alergia e que são acompanhados no Hospital de Clínicas-UFPR.

B. Como em qualquer exame, o Sr(a) poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados ao teste de provocação ocular, como coceira ou ardência e irritação nos olhos, lacrimejamento, espirros e coriza.

C. Os riscos que envolvem a pesquisa são de eventuais sensação de coceira ou ardência e irritação nos olhos, lacrimejamento, espirros e coriza por até 1 hora após a provocação.

D. Para tanto, Sr(a) deverá comparecer no ambulatório Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas para consultas médicas de acompanhamento e o teste de provocação conjuntival.

E. Eu, Prof Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, e a médica, Dra. Elizabeth Maria Mercer Mourão, poderemos ser contactados no Hospital de Clínicas, na sala da Alergia Pediátrica, (de segunda à sexta-feira, de 08:00h às 13:00h – Fone: 3360-1800 ramal 6216) ou através do telefone celular 9971-1276. Nós somos responsáveis pelo seu diagnóstico e faremos o acompanhamento através dos exames de provocação conjuntival e teste cutâneo.

F. Estão garantidas todas as informações que você ou responsável pelo paciente, queira, antes, durante e depois do estudo.

G. Neste estudo serão examinados voluntários não alérgicos, que serão submetidos aos mesmos procedimentos.

H. A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar sua presença no estudo ou; se aceitar participar, retirar seu

consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

I. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que o seu sigilo seja mantido(a).

J. Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, extratos, etc...) não são da responsabilidade do paciente.

K. Pela sua participação no estudo, o Sr(a) não receberá qualquer valor em dinheiro. Não haverá necessidade de deslocamento extra ao hospital pois este exame fará parte da sua rotina de acompanhamento regular no HC-UFPR. Haverá a garantia que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio serviço de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas

L. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o médico ou com o ambulatório de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas durante o estudo. Eu entendi o que não posso fazer durante o estudo e sei que qualquer problema relacionado ao estudo será tratado sem custos.

Eu concordo voluntariamente em participar deste trabalho científico.

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Paciente ou Responsável

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Pesquisador

ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO EXPERIMENTAL-MENORES DE 18 ANOS)

A-O seu filho(a) apresenta alergia aos ácaros da poeira doméstica e/ou aos pólenes de grama e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado **“Teste de provocação com extrato alergênico no diagnóstico de alergia ocular em pacientes atópicos”**. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

B-Caso o seu filho (a) participe da pesquisa, será necessário fazer exames para alergia no olho e na pele, sendo o objetivo geral do trabalho avaliar as modificações dos sinais de inflamação ocular em voluntários que apresentem alergia e que são acompanhados no Hospital de Clínicas-UFPR.

C-Como em qualquer exame, o seu filho(a) poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados ao teste de provocação ocular, como coceira ou ardência e irritação nos olhos, lacrimejamento, espirros e coriza.

D-Os riscos que envolvem a pesquisa são de eventuais sensação de coceira ou ardência e irritação nos olhos, lacrimejamento, espirros e coriza por até 1 hora após a provocação.

E-Para tanto, o seu filho(a) deverá comparecer no ambulatório Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas para consultas médicas de acompanhamento e o teste de provocação conjuntival.

F-Eu, Prof Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, e a médica, Dra. Elizabeth Maria Mercer Mourão, poderemos ser contactados no Hospital de Clínicas, na sala de Alergia Pediátrica, (de segunda à sexta-feira, de 08:00h às 13:00h – Fone: 3360-1800 ramal 6216) ou através do telefone celular 9971-1276. Nós somos responsáveis pelo seu diagnóstico e faremos o acompanhamento através dos exames de provocação conjuntival e teste cutâneo.

G-Estão garantidas todas as informações que você, como responsável pelo paciente, queira, antes, durante e depois do estudo.

H-Neste estudo serão examinados voluntários não alérgicos, que serão submetidos aos mesmos procedimentos.

I-A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a presença de seu filho (a) no estudo ou; se aceitar participar, retirar seu

consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção do atendimento do seu filho (a), que está assegurado.

J-As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que o seu sigilo seja mantido(a).

L-Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, extratos, etc...) não são da responsabilidade do paciente.

M-Pela participação do seu filho(a) no estudo, o Sr(a) ou o seu filho (a) não receberão qualquer valor em dinheiro. Não haverá necessidade de deslocamento extra ao hospital pois este exame fará parte da rotina de acompanhamento regular de seu filho (a) no HC-UFPR. Haverá a garantia que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio serviço de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas

N-Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o nome do seu filho (a), e sim um código.

Eu, _____, responsável pelo menor, _____, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a participação de meu filho (a) no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o tratamento do meu filho(a) com o médico ou com o ambulatório de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas durante o estudo. Eu entendi o que não posso fazer durante o estudo e sei que qualquer problema relacionado ao estudo será tratado sem custos.

Eu concordo voluntariamente em deixar meu filho (a) participar deste trabalho científico.

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Responsável

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Pesquisador

ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO CONTROLE-adultos)

O Sr(a) apresenta alergia aos ácaros da poeira doméstica e/ou aos pólenes de grama e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado **“Teste de provocação com extrato alergênico no diagnóstico de alergia ocular em pacientes atópicos”**. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

M. Caso o Sr(a) participe da pesquisa, será necessário fazer exames para alergia no olho e na pele, sendo o objetivo geral do trabalho avaliar as modificações dos sinais de inflamação ocular em voluntários que apresentem alergia e que são acompanhados no Hospital de Clínicas-UFPR.

N. Como em qualquer exame, o Sr(a) poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados ao teste de provocação ocular, como coceira ou ardência e irritação nos olhos, lacrimejamento, espirros e coriza.

O. Os riscos que envolvem a pesquisa são de eventuais sensação de coceira ou ardência e irritação nos olhos, lacrimejamento, espirros e coriza por até 1 hora após a provocação.

P. Para tanto, Sr(a) deverá comparecer no ambulatório Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas para consultas médicas de acompanhamento e o teste de provocação conjuntival.

Q. Eu, Prof Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, e a médica, Dra. Elizabeth Maria Mercer Mourão, poderemos ser contactados no Hospital de Clínicas, na sala da Alergia Pediátrica, (de segunda à sexta-feira, de 08:00h às 13:00h – Fone: 3360-1800 ramal 6216) ou através do telefone celular 9971-1276. Nós somos responsáveis pelo seu diagnóstico e faremos o acompanhamento através dos exames de provocação conjuntival e teste cutâneo.

R. Estão garantidas todas as informações que você ou responsável pelo paciente, queira, antes, durante e depois do estudo.

S. Neste estudo serão examinados voluntários não alérgicos, que serão submetidos aos mesmos procedimentos.

T. A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar sua presença no estudo ou; se aceitar participar, retirar seu

consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

U. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que o seu sigilo seja mantido(a).

V. Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, extratos, etc...) não são da responsabilidade do paciente.

W. Pela sua participação no estudo, o Sr(a) não receberá qualquer valor em dinheiro. Não haverá necessidade de deslocamento extra ao hospital pois este exame fará parte da sua rotina de acompanhamento regular no HC-UFPR. Haverá a garantia que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio serviço de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas

X. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o médico ou com o ambulatório de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas durante o estudo. Eu entendi o que não posso fazer durante o estudo e sei que qualquer problema relacionado ao estudo será tratado sem custos.

Eu concordo voluntariamente em participar deste trabalho científico.

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Paciente ou Responsável

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Pesquisador

ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO CONTROLE-MENORES DE 18 ANOS)

A-O seu filho(a) apresenta alergia aos ácaros da poeira doméstica e/ou aos pólenes de grama e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado **“Teste de provocação com extrato alergênico no diagnóstico de alergia ocular em pacientes atópicos”**. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

B-Caso o seu filho (a) participe da pesquisa, será necessário fazer exames para alergia no olho e na pele, sendo o objetivo geral do trabalho avaliar as modificações dos sinais de inflamação ocular em voluntários que apresentem alergia e que são acompanhados no Hospital de Clínicas-UFPR.

C-Como em qualquer exame, o seu filho(a) poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados ao teste de provocação ocular, como coceira ou ardência e irritação nos olhos, lacrimejamento, espirros e coriza.

D-Os riscos que envolvem a pesquisa são de eventuais sensação de coceira ou ardência e irritação nos olhos, lacrimejamento, espirros e coriza por até 1 hora após a provocação.

E-Para tanto, o seu filho(a) deverá comparecer no ambulatório Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas para consultas médicas de acompanhamento e o teste de provocação conjuntival.

F-Eu, Prof Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, e a médica, Dra. Elizabeth Maria Mercer Mourão, poderemos ser contactados no Hospital de Clínicas, na sala de Alergia Pediátrica, (de segunda à sexta-feira, de 08:00h às 13:00h – Fone: 3360-1800 ramal 6216) ou através do telefone celular 9971-1276. Nós somos responsáveis pelo seu diagnóstico e faremos o acompanhamento através dos exames de provocação conjuntival e teste cutâneo.

G-Estão garantidas todas as informações que você, como responsável pelo paciente, queira, antes, durante e depois do estudo.

H-Neste estudo serão examinados voluntários não alérgicos, que serão submetidos aos mesmos procedimentos.

I-A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a presença de seu filho (a) no estudo ou; se aceitar participar, retirar seu

consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção do atendimento do seu filho (a), que está assegurado.

J-As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que o seu sigilo seja mantido(a).

L-Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, extratos, etc...) não são da responsabilidade do paciente.

M-Pela participação do seu filho(a) no estudo, o Sr(a) ou o seu filho (a) não receberão qualquer valor em dinheiro. Não haverá necessidade de deslocamento extra ao hospital pois este exame fará parte da rotina de acompanhamento regular de seu filho (a) no HC-UFPR. Haverá a garantia que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio serviço de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas

N-Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o nome do seu filho (a), e sim um código.

Eu, _____, responsável pelo menor, _____, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a participação de meu filho (a) no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o tratamento do meu filho(a) com o médico ou com o ambulatório de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas durante o estudo. Eu entendi o que não posso fazer durante o estudo e sei que qualquer problema relacionado ao estudo será tratado sem custos.

Eu concordo voluntariamente em deixar meu filho (a) participar deste trabalho científico.

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Responsável

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do Pesquisador

ANEXO 6 – REFERÊNCIA FOTOGRÁFICA PARA HIPEREMIA CONJUNTIVAL INDICANDO ESCORES DE GRADUAÇÃO DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS

1.0: Leve: vasos sanguíneos dilatados



2.0: Moderado: vasos sanguíneos dilatados



3.0: Grave: vasos sanguíneos numerosos e obviamente dilatados



4.0: Extremamente Grave: vasos sanguíneos numerosos, dilatados e ingurgitados



ANEXO 7 – REFERÊNCIA FOTOGRÁFICA PARA QUEMOSE CONJUNTIVAL
INDICANDO ESCORES DE GRADUAÇÃO DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO
CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS

**2.0: Moderado: conjuntiva elevada (visualização
evidente – conjuntiva edemaciada -
especialmente na área do limbo)**



ANEXO 8 - REFERÊNCIA FOTOGRÁFICA PARA EDEMA PALPEBRAL INDICANDO ESCORES DE GRADUAÇÃO DURANTE TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL COM ALÉRGENOS

1.0: Leve: edema detectável da pálpebra inferior



2.0: Moderado: edema definido da pálpebra inferior



3.0: Grave: edema significativo de pálpebra inferior



ANEXO 9 – NÚMERO DE PONTOS VERMELHOS MARCADOS NAS IMAGENS DIGITAIS DE TPCH POSITIVOS PELOS DOIS OBSERVADORES EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE PONTOS AZUIS DA ÁREA TOTAL DO OLHO CONTROLE

Imagem	NÚMERO DE PONTOS VERMELHOS (OP)		NÚMERO DE PONTOS AZUIS (OC)	% Nº VERMELHO/AZUL	
	ANÁLISE MED	ANÁLISE TECN		MED	TECN
1	1513	1395	5791	26,13	24,09
2	1626	2274	7042	23,09	32,29
3	1668	2521	8717	19,14	28,92
4	2447	4181	11371	21,62	36,94
5	21141	19503	190476	11,10	10,24
6	22470	17732	132270	16,99	13,41
7	3755	4427	34838	10,78	12,71
8	7192	6774	56793	12,66	11,93
9	9357	7907	79851	11,72	9,90
10	7700	4841	21146	36,41	22,89
11	4796	3912	31633	15,16	12,37
12	4867	4746	35983	13,53	13,19
13	5737	5040	24727	23,20	20,38
14	4350	3181	25697	16,93	12,38
15	3405	3022	19120	17,81	15,81
16	3901	2462	31077	12,55	7,92
17	6428	7230	34953	18,39	20,68
18	8602	9617	36089	23,84	26,65
19	4254	2565	33919	12,54	7,56
20	2946	2021	7963	37	25,38
21	8289	6408	36928	22,45	17,35
22	6397	5011	34415	18,59	14,56
23	10686	12141	42814	24,96	28,36

LEGENDA: OP: olho provocado; OC: olho controle; MED: observador médico; TECN: observador técnico.

Elizabeth

De: EAACI 2010 Abstract [eaaci2010abstract@congrex.com]
 Enviado em: quarta-feira, 17 de março de 2010 12:44
 Para: 'emourao@terra.com.br'
 Assunto: EAACI 2010 - Abstract notification - OAS 158

ORAL ABSTRACT PRESENTATION

The 29th EAACI Congress London, United Kingdom 5-9 June 2010 - **Abstract No. 158**

Stockholm, 4 March 2010

Dear Dr / Professor Mourao,

On behalf of the Scientific Programme Committee we are pleased to inform you that your abstract entitled:

Hyperosmolar conjunctival provocation test (HCPT) in the evaluation of ocular symptoms

has been accepted for an oral presentation at the 29th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI 2010, to be held in London, United Kingdom on 5-9 June 2010.

Please note that the Scientific Programme Committee may have made slight adjustments to your title.

Session details

Session name:
OAS 27 - Allergic conjunctivitis

Session room:
Your Session room will be announced at the [congress website](#) on the 1st of May as latest.

Session date and time:
2010/06/08 (Year/Month/Date) 13:30 - 15:00

Your abstract number is:
158

Make sure to use the abstract number given in this notification (and not the serial number that you received upon abstract submission) in all correspondence regarding your abstract. This number will remain unchanged for the Final Programme and the Abstract Book.

Please note that eight minutes have been allocated for each presenter, followed by four minutes of discussion. Chairpersons are asked to adhere strictly to the time limits of the session.

Information regarding AV equipment and other practical details will be sent closer to the Congress.

DADOS DOS TESTES DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL NOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS

DP							TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	Graduação do TPCA						ED
	Id	Sexo	Pru Ocular	Hiperemia	Lacrimoj	Edema Palp	1:32	1:16	1:8	1:4	1:2	Escore Total	PRU	MIN	HIPER	MIN	QUEM	LACRIM	PALP
NSM	41	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO					SIM	5	2	3	2	5	0	1	1
TSL	45	F	SIM	SIM	SIM	SIM					SIM	6	3	5	2	5	2	2	0
MSC	31	F	SIM	NÃO	SIM	NÃO					SIM	8	2	7	2	7	2	2	2
MGS	23	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO					SIM	7	3	3	2	5	1	1	1
ELC	33	F	SIM	SIM	SIM	NÃO			SIM			7	2	4	2	5	2	1	2
ASS	23	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO				SIM		8	2	2	2	5	2	2	2
DS	12	M	SIM	SIM	SIM	SIM			SIM			5	2	4	2	6	0	2	1
JM	14	M	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	2	5	2	5	0	1	0
JR	26	M	SIM	SIM	NÃO	NÃO					SIM	8	2	4	2	6	2	2	1
GKB	26	M	SIM	SIM	SIM	NÃO					SIM	8	2	5	2	8	2	2	2
MR	25	M	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					NÃO	2	1	5	1	9	0	1	0
EMMM	42	F	SIM	SIM	SIM	SIM					SIM	5	2	6	2	9	0	1	0
DCP	22	F	SIM	SIM	SIM	NÃO				SIM		8	2	2	2	5	2	2	2
RVA	30	M	SIM	SIM	NÃO	NÃO				SIM		8	2	2	2	8	2	2	1
AMP	33	M	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO			SIM			6	2	5	2	6	0	2	1
AGF	16	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	8	2	5	2	7	2	2	2
PSAF	29	M	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM					7	3	2	2	5	0	2	1
LSC	28	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO				SIM		5	2	3	2	7	2	2	1
A MS	26	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	2	4	1	7	0	2	1
GCF	29	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	2	2	2	6	0	1	2
GFA	41	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO				SIM		6	2	4	2	8	0	2	1
DFM	18	F	SIM	NÃO	SIM	NÃO					SIM	5	2	5	2	7	0	1	0
WVP	14	M	SIM	SIM	SIM	NÃO				SIM		8	2	3	2	6	2	2	0
ECF	37	M	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	2	4	1	8	2	1	0
VO	38	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	2	3	2	7	0	1	1
LMAS	28	F	SIM	SIM	SIM	SIM				SIM		6	3	2	2	5	0	1	2

BT

BT							TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	Graduação do TPCA							ED
	Id	Sexo	Pru Ocular	Hiperemia	Lacrimoj	Edema Palp	1:32	1:16	1:8	1:4	1:2	Escore Total	PRU	MIN	HIPER	MIN	QUEM	LACRIM	PALP	
IC	48	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO			SIM			6	2	3	2	7	0	2	0	
LLKS	45	F	SIM	SIM	SIM	NÃO				SIM		6	2	5	2	7	0	2	1	
MAM	37	M	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO				SIM		7	3	4	2	6	0	2	1	
JMC	33	M	SIM	SIM	SIM	SIM			SIM			8	2	2	2	7	2	2	2	
MR	25	M	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	3	5	1	6	0	1	0	
JR	26	M	SIM	SIM	NÃO	NÃO				SIM		8	2	4	2	9	2	2	2	
DFM	18	F	SIM	NÃO	SIM	NÃO					NÃO	2	2	5	0	0	0	0	0	
MM	18	M	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO					NÃO	3	2	3	1	6	0	2	0	
GKB	26	M	SIM	SIM	SIM	NÃO			SIM			6	2	4	2	8	0	2	1	
JM	14	M	SIM	NÃO	NÃO	NÃO				SIM		6	3	5	2	7	0	1	0	
GAR	12	M	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	7	2	5	2	7	2	1	0	
IBR	12	M	SIM	SIM	NÃO	NÃO					SIM	8	2	2	2	6	2	2	1	
ASS	23	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO					SIM	5	2	3	2	5	0	2	2	
EJB	37	M	SIM	SIM	NÃO	NÃO				SIM		8	2	4	2	7	2	2	2	
WRV	29	M	SIM	SIM	SIM	NÃO					SIM	5	2	5	2	8	0	2	1	
FCK	20	M	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	9	3	4	2	8	2	2	2	
DS	12	M	SIM	SIM	SIM	SIM				SIM		8	2	4	2	6	2	2	1	
ELC	33	F	SIM	SIM	SIM	NÃO					SIM	6	2	4	2	6	0	2	2	
MGS	23	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO			SIM			6	3	2	2	5	0	1	2	
RFF	19	F	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	8	2	4	2	6	2	2	2	
ES	21	F	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	2	3	2	9	0	1	0	
MSC	31	F	SIM	NÃO	SIM	NÃO					SIM	8	2	3	2	9	2	2	2	
VBB	31	F	SIM	SIM	SIM	NÃO					SIM	8	2	5	2	8	2	2	1	
NSM	41	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO				SIM		8	2	2	2	8	2	2	2	
CN	19	F	SIM	SIM	SIM	NÃO					SIM	5	2	4	2	6	0	1	0	
TSL	45	F	SIM	SIM	SIM	SIM		SIM				8	3	2	3	4	0	0	0	

LP							TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	Graduação do TPCA							ED
	Id	Sexo	Pru Ocular	Hiperemia	Lacrimoj	Edema Palp	1:32	1:16	1:8	1:4	1:2	escore	PRU	MIN	HIPER	MIN	QUEM	LACRIM	PALP	
VBB	31	F	SIM	SIM	SIM	NÃO					SIM	5	3	4	1	6	0	2	1	
ES	21	F	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO					NÃO	2	2	4	0		0	1	0	
MGS	23	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO					NÃO	1	0		0		0	1	0	
IBR	12	M	SIM	SIM	NÃO	NÃO					SIM	7	2	5	2	8	0	2	1	
MAM	37	M	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		SIM				7	3	3	2	5	0	2	1	
JMC	33	M	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM					9	2	4	2	6	2	3	2	
IC	48	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO			SIM			6	2	1	2	8	0	2	0	
ETR	33	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO		SIM				8	2	6	2	6	2	2	0	
EMMM	42	F	SIM	SIM	SIM	SIM			SIM			7	2	2	2	5	2	1	2	
IIL	41	F	SIM	SIM	SIM	NÃO		SIM				10	3	2	3	4	2	2	2	
AABH	30	F	SIM	NÃO	SIM	NÃO				SIM		5	2	4	2	6	0	1	2	
LFF	49	F	SIM	SIM	SIM	NÃO		SIM				6	2	3	2	5	0	2	1	
RCCY	38	F	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM					9	3	2	2	5	2	2	1	
JAZ	27	F	SIM	NÃO	SIM	NÃO			SIM			6	3	2	2	5	0	1	2	
SF	46	F	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM					9	3	3	2	5	2	2	1	
LLKS	45	F	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM					12	3	4	3	5	2	3	3	
ACA	36	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM					5	2	5	2	8	0	1	1	
RACL	38	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	2	5	2	9	0	1	0	
FGM	22	F	SIM	SIM	NÃO	NÃO				SIM		6	2	3	2	6	0	1	0	
MJTS	50	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	3	3	1	5	0	1	0	
AS	14	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	9	3	3	2	6	2	2	0	
DCP	22	F	SIM	SIM	SIM	SIM					SIM	6	2	3	2	6	1	2	1	
CSM	50	M	SIM	SIM	NÃO	NÃO		SIM				6	2	3	2	6	0	2	1	
ASM	14	M	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM					6	3	2	2	6	0	1	1	
RVA	30	M	SIM	SIM	NÃO	NÃO					SIM	5	2	3	2	5	0	2	1	
VCO	36	M	SIM	NÃO	NÃO	NÃO		SIM				7	2	2	2	7	2	1	2	
AMP	33	M	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM					6	2	4	2	4	1	1	1	
AGF	16	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	6	2	5	2	6	0	2	1	
PSAF	29	M	SIM	SIM	SIM	SIM			SIM			7	3	3	2	5	0	2	1	
AS	14	F	SIM	NÃO	NÃO	NÃO					SIM	5	2	5	1	8	0	1	0	

DADOS DOS TESTES CUTÂNEOS ALÉRGICOS COM TITULAÇÃO DOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS

DP	Pru antes	Sint nasais	EF COL	TITUL										TCA		
				1:1024	1:512	1:256	1:128	1:64	1:32	1:16	1:8	1:4	NEG	DP	BT	LP
NSM	NÃO	SIM							sim					SIM	SIM	
TSL	SIM	SIM								sim				SIM	SIM	
MSC	SIM	SIM									sim			SIM	SIM	
MGS	SIM	SIM							sim					SIM	SIM	SIM
ELC	NÃO	SIM						sim						SIM	SIM	
ASS	SIM	SIM								sim				SIM	SIM	
DS	SIM	SIM						sim						SIM	SIM	
JM	NÃO	SIM							sim					SIM	SIM	
JR	SIM	SIM							sim					SIM	SIM	
GKB	NÃO	SIM							sim					SIM	SIM	
MR	NÃO	NÃO								sim				SIM	SIM	
EMMM	SIM	SIM									sim			SIM		SIM
DCP	SIM	SIM						sim						SIM	SIM	SIM
RVA	NÃO	SIM						sim						SIM	SIM	SIM
AMP	SIM	SIM					sim							SIM	SIM	SIM
AGF	SIM	SIM							sim					SIM	SIM	SIM
PSAF	NÃO	SIM				sim								SIM	SIM	SIM
LSC	SIM	SIM							sim					SIM	SIM	SIM
A MS	NÃO	SIM										sim		SIM	SIM	
GCF	NÃO	NÃO							sim					SIM	SIM	
GFA	SIM	SIM							sim					SIM	SIM	
DFM	SIM	SIM									sim			SIM	SIM	
WVP	SIM	SIM							sim					SIM		
ECF	SIM	SIM								sim				SIM	SIM	
VO	SIM	SIM									sim			SIM	SIM	
LMAS	SIM	SIM							sim					SIM	SIM	SIM

LP	Pru antes	Sint nasais	TITUL										TCA			
			EF COL	1:1024	1:512	1:256	1:128	1:64	1:32	1:16	1:8	1:4	NEG	DP	BT	LP
VBB	NÃO	SIM											SIM	SIM	SIM	SIM
ES	SIM	SIM										SIM		SIM	SIM	SIM
MGS	NÃO	NÃO											SIM	SIM	SIM	SIM
IBR	SIM	SIM							SIM					SIM	SIM	SIM
MAM	SIM	SIM		SIM										SIM	SIM	SIM
JMC	NÃO	SIM					SIM							SIM	SIM	SIM
IC	SIM	SIM						SIM						SIM	SIM	SIM
ETR	NÃO	SIM						SIM								SIM
EMMM	SIM	SIM	ed palp 3hs					SIM						SIM		SIM
IIL	SIM	SIM	ed palp 3hs				SIM									SIM
AABH	SIM	NÃO	Pru labial							SIM						SIM
LFF	SIM	SIM					SIM									SIM
RCCY	NÃO	SIM			SIM											SIM
JAZ	SIM	SIM					SIM							SIM		SIM
SF	NÃO	sim						SIM								SIM
LLKS	NÃO	SIM	ed palp 48h				SIM								SIM	SIM
ACA	NÃO	NÃO		SIM												SIM
RACL	SIM	NÃO								SIM						SIM
FGM	SIM	SIM							SIM							SIM
MJTS	SIM	NÃO							SIM							SIM
AS	SIM	SIM						SIM						SIM	SIM	SIM
DCP	NÃO	SIM							SIM					SIM	SIM	SIM
CSM	SIM	SIM					SIM									SIM
ASM	NÃO	SIM			SIM											SIM
RVA	NÃO	SIM							SIM					SIM	SIM	SIM
VCO	SIM	SIM					SIM									SIM
AMP	NÃO	SIM					SIM							SIM	SIM	SIM
AGF	SIM	SIM							SIM					SIM	SIM	SIM
PSAF	SIM	SIM								SIM				SIM	SIM	SIM
AS	SIM	NÃO							SIM					SIM	SIM	SIM

DADOS DOS TESTES SOROLÓGICOS , TESTE DE PROVOCAÇÃO CONJUNTIVAL HIPEROSMOLAR DOS INDIVÍDUOS ALÉRGICOS

DP	RAST								IGE	VALOR	2º tpc	escore	TPCH
	NEG	0	1	2	3	4	5	6	>113		DP		
NSM				SIM					SIM	114	1:2	5	40
TSL				SIM					NÃO	42,2	1:2	6	50
MSC		SIM							SIM	180	NEG	0	NR
MGS								SIM	SIM	1305	1:2	6	NEG
ELC				SIM					SIM	2000	1:4	6	40
ASS				SIM					NÃO	40,7	1:4	6	40
DS								SIM	SIM	3780	1:8	5	50
JM							SIM		SIM	924	1:2	6	50
JR								SIM	SIM	2127	1:2	6	40
GKB				SIM					SIM	178	1:2	5	40
MR		NR							NR	NR	NR		50
EMMM			SIM						NÃO	92,7	1:2	5	40
DCP					SIM				SIM	224	1:4	6	NR
RVA						SIM			SIM	415	1:4	5	50
AMP					SIM				SIM	117	NR		30
AGF		NR							NR	NR	1:2	6	NR
PSAF						SIM			SIM	115	1:8	6	30
LSC					SIM				SIM	732	1:16	6	NR
A MS			SIM						NÃO	66,2	NR		40
GCF			SIM						NÃO	63,5	1:2	5	NEG
GFA					SIM				SIM	156	NR		40
DFM			SIM						NÃO	89	NR	5	NEG
WVP					SIM				SIM	689	1:2	6	NR
ECF		SIM							SIM	151	1:2	4	50
VO		SIM							SIM	382	1:2	5	50
LMAS					SIM				AIM	304	1:4	5	NR

BT		RAST						IGE	VALOR	2º tpc	escore	TPCH	
	NEG	0	1	2	3	4	5	6	>113	BT			
IC					SIM				SIM	271	1:2	6	40
LLKS				SIM					SIM	176	1:2	6	NEG
MAM					SIM				SIM	300	1:2	6	40
JMC				SIM					SIM	443	1:4	8	30
MR		NR							NR	NR	NR		50
JR							SIM		SIM	2127	1:4	7	40
DFM			SIM						NÃO	89	NR	5	NEG
MM				SIM					NÃO	37	NEG	2	40
GKB					SIM				SIM	178	1:4	8	40
JM							SIM		SIM	924	1:4	8	50
GAR		NR							NR	NR	NR		NR
IBR					SIM				SIM	145	1:2	8	NR
ASS					SIM				NÃO	40,7	1:2	5	40
EJB					SIM				NÃO	83	1:4	6	30
WRV				SIM					SIM	146	1:2	5	NR
FCK				SIM					NÃO	10,5	1:2	7	40
DS							SIM		SIM	3780	1:4	8	50
ELC							SIM		SIM	2000	1:2	6	40
MGS								SIM	SIM	1305	1:4	7	NEG
RFF		NR							NR	NR	NR		50
ES					SIM				SIM	545	1:2	5	NR
MSC				SIM					SIM	180	1:2	5	NR
VBB		SIM							NÃO	78,1	1:2	5	NR
NSM					SIM				SIM	114	1:2	5	40
CN					SIM				SIM	443	1:2	5	NR
TSL					SIM				NÃO	42,2	1:8	7	50

LP	RAST							IGE	VALOR	2º tpc	escore	TPCH
	NEG	0	1	2	3	4	5	6	>113	LP		
VBB		SIM							NÃO	78,1	NR	NR
ES		SIM							SIM	545	1:2	NR
MGS		SIM							SIM	1305	1:2	NEG
IBR		SIM							SIM	145	1:2	NR
MAM				SIM					SIM	300	1:16	40
JMC							SIM		SIM	443	1:32	30
IC				SIM					SIM	271	1:8	40
ETR		NR							NR	NR	NR	NR
EMMM					SIM				NÃO	92,7	1:16	40
IIL					SIM				NÃO	26,8	1:16	50
AABH					SIM				NÃO	51,6	1:2	NR
LFF					SIM				NÃO	36,6	1:8	50
RCCY						SIM			NÃO	42,1	NR	30
JAZ					SIM				SIM	287	1:8	40
SF					SIM				NÃO	40,8	1:32	50
LLKS						SIM			SIM	176	1:16	NEG
ACA						SIM			NÃO	62,2	1:16	50
RACL				SIM					NÃO	45,2	1:2	NEG
FGM			SIM						NÃO	61	NR	NR
MJTS			SIM						NÃO	50,7	1:2	NR
AS				SIM					NÃO	55,7	1:2	40
DCP					SIM				SIM	224	1:2	NR
CSM						SIM			NÃO	56,5	1:16	NR
ASM						SIM			NÃO	61,9	1:32	NR
RVA				SIM					SIM	415	1:2	50
VCO							SIM		SIM	327	1:16	40
AMP					SIM				SIM	117	NR	30
AGF		NR							NR	NR	1:2	NR
PSAF					SIM				SIM	115	1:8	30
AS		SIM							SIM	185	1:2	40

DADOS DOS INDIVÍDUOS NÃO ALÉRGICOS

					TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	TPCA	Graduação do TPCA						
	Id	Sexo	Pru Ocular	Hiperemia	1:32	1:16	1:8	1:4	1:2	TPCA Escore Total	PRU	MIN	HIPER	MIN	QUEM	LACRIM	ED PALP
BBS	45	M	não	não					DP/BT	2	1	2	0		0	1	0
AF	22	M	não	não					DP/LP	1	1	6	0		0	0	0
BLL	49	M	não	não					DP/LP	1	0		1	8	0	0	0
SBM	43	F	não	sim					DP/BT	1	1	10	0		0	0	0
AAS	20	F	sim	sim					DP/LP	0	0		0		0	0	0
MDC	50	F	não	não					DP	1	0		1	5	0	1	0
FF	22	F	sim	não					DP/BT/LP	2	1	4	0		0	1	0
IM	43	F	não	não					DP/BT/LP	0	0		0		0	0	0
SGP	42	F	não	não					DP/LP	3	1	5	1	5	0	1	0
MCV	36	F	sim	não					DP/BT/LP	2	1	5	0		0	2	0
IFL	44	F	não	não					DP/BT	0	0		0		0	0	0
SG	40	F	sim	não					DP/BT/LP	2	1	5	0		0	1	0
SAS	27	F	não	não					DP/BT/LP	3	2	3	0		0	1	0
MP	44	F	sim	não					DP/LP	0	0		0		0	0	0
EKRP	26	F	não	não					DP/BT/LP	2	1	5	1	9	0	0	0
MHCD	38	F	não	não					DP/BT/LP	2	0		1	6	0	1	0
LOC	18	F	sim	sim					DP/BT/LP	1	1	5	0		0	0	0
AFL	20	F	não	não					DP/BT/LP	0	0		0		0	0	0
DCM	29	F	não	sim					DP/BT/LP	2	0		1	6	0	1	0
RR	40	F	não	não					LP	0	0		0		0	0	0
MZ	20	F	sim	não					LP	0	0		0		0	0	0
JVS	23	M	não	não					DP/BT/LP	2	0		1	7	0	1	0
OL	40	F	não	não					DP/BT/LP	1	1	7	0		0	0	0
BC	35	F	não	sim					DP/BT/LP	3	2	5	0		0	1	0
MLZ	50	F	não	sim					LP	0	0		0		0	0	0
CM	41	F	não	não					DP/BT/LP	0	0		0		0	0	0
EMRS	30	F	não	não					DP/BT/LP	0	0		0		0	0	0
WVP	13	F	não	não					DP/BT/LP	2	0		1		0	1	0
WNS	35	F	sim	não					LP	2	0		2		0	0	0

[illegible]

TCA				RAST			DP/BT/LP			IGE			VALOR	2º tpc
DP	BT	LP	NEG	0	1	2	3	4	5	6	>113			
BBS			SIM	SIM						BBS	NÃO	27,2	NEG	
AF			SIM	SIM						AF	NÃO	11	NEG	
BLL			SIM	SIM						BLL	NÃO	18,3	NEG	
SBM			SIM	SIM						SBM	NÃO	4,7	NEG	
AAS			SIM	SIM						AAS	NÃO	26,3	NEG	
MDC			SIM	SIM						MDC	NÃO	13,1	NEG	
FF			SIM	SIM						FF	NÃO	27	NEG	
IM			SIM	SIM						IM	NÃO	88	NEG	
SGP			SIM	SIM						SGP	NÃO	48,2	NEG	
MCV			SIM	SIM						MCV	NÃO	14,9	NEG	
IFL			SIM	SIM						IFL	NÃO	35,3	NEG	
SG			SIM	SIM						SG	NÃO	16,8	NEG	
SAS			SIM	SIM						SAS	NÃO	26,3	NEG	
MP			SIM	SIM						MP	NÃO	98,3	NEG	
EKRP			SIM	SIM						EKRP	NÃO	45,7	NEG	
MHCD			SIM	SIM						MHCD	NÃO	17,4	NR	
LOC			SIM	SIM						LOC	NÃO	26,8	NR	
AFL			SIM	SIM						AFL	NÃO	169	NEG	
DCM			SIM	SIM						DCM	NÃO	32,6	NEG	
RR			SIM	SIM						RR	NÃO	56	NEG	
MZ			SIM	SIM						MZ	SIM	123	NEG	
JVS			SIM	SIM						JVS	NÃO	8,5	NEG	
OL			SIM	SIM						OL	NÃO	5,7	NEG	
BC			SIM	SIM						BC	NÃO	30,9	NEG	
MLZ			SIM	SIM						MLZ	NÃO	34	NEG	
CM			SIM	SIM						CM	NÃO	43	NEG	
EMRS			SIM	SIM						EMRS	NÃO	9,1	NEG	
WVP			SIM	SIM						WVP	NÃO	9,4	NEG	
WNS			SIM	SIM						WNS	SIM	115	NEG	